

SHEAR STRESS-RESPONSE DNAPatent Number: ☐ EP1225224Publication
date: 2002-07-24Inventor(s): SAKURADA KAZUHIRO (JP); SEKINE SUSUMU (JP); KAWABATA AYAKO (JP); KUGA
TETSURO (JP); NAKAMURA YUSUKE (JP); NOJIMA HIROSHI (JP); OBAYASHI
MASAYA (JP); OTA TOSHIO (JP); SUGANO SUMIO (JP); YOSHISUE HAJIME (JP)

Applicant(s): NOJIMA HIROSHI (JP); KYOWA HAKKO KOGYO KK (JP)

Requested
Patent: ☐ WO0125427Application
Number EP20000963041 20001002Priority Number
(s): WO2000JP06840 20001002; JP19990280976 19991001IPC C12N15/12; C07K14/435; C07K16/18; C12P21/02; C12Q1/68; A61K38/00; A61K39/395;
Classification: A61K48/00; A61P9/10; G01N33/50; G01N33/53EC
Classification: C07K14/435

Equivalents: AU7452300

Cited
Documents:

Abstract

This invention relates to a novel shear stress-responsive DNA, a protein encoded by the DNA, an antibody against the protein, a method for detecting a shear stress-responsive DNA or protein, a therapeutic agent and a diagnostic agent for vascular diseases caused by arteriosclerosis and a method for screening the therapeutic agent and the diagnostic agent.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/25427 A1

- (51) 国際特許分類: C12N 15/12, C07K 14/435, 16/18, C12P 21/02, C12Q 1/68, A61K 38/00, 39/395, 48/00, A61P 9/10, G01N 33/50, 33/53
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06840
- (22) 国際出願日: 2000 年 10 月 2 日 (02.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/280976 1999 年 10 月 1 日 (01.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 および
- (72) 発明者: 野島 博 (NOJIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒562-0031 大阪府箕面市小野原東六丁目 35-24 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉末 元 (YOSHISUE, Hajime) [JP/JP]. 大林正也 (OBAYASHI, Masaya) [JP/JP]. 太田紀夫 (OTA, Toshio) [JP/JP]. 川端彩子 (KAWABATA, Ayako) [JP/JP]. 桜田一洋 (SAKURADA, Kazuhiro) [JP/JP]. 関根 進 (SEKINE, Susumu) [JP/JP]; 〒194-8533 東京都町田市旭町三丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo (JP). 久我哲郎 (KUGA, Tetsuro) [JP/JP]; 〒747-8522 山口県防府市協和町 1 番 1 号 協和醗酵工業株式会社 技術研究所内 Yamaguchi (JP). 中村祐輔 (NAKAMURA, Yusuke) [JP/JP]; 〒225-0011 神奈川県横浜市青葉区あざみ野一丁目 17-33 Kanagawa (JP). 菅野純夫 (SUGANO, Sumio) [JP/JP]; 〒167-0052 東京都杉並区南荻窪四丁目 8-13 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目 17 番 1 号 虎ノ門 5 森ビル 3 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SHEAR STRESS-RESPONSE DNA

(54) 発明の名称: ずり応力応答性 DNA

(57) Abstract: A novel shear stress-response DNA; a protein encoded by this DNA; an antibody against this protein; a method of detecting a shear stress-response DNA or protein; remedies and diagnostics for vascular diseases caused by arteriosclerosis; and a method of screening a drug for treating or diagnosing these diseases.

(57) 要約:

この発明は、新規のずり応力応答性 DNA、その DNA によってコードされる蛋白質、その蛋白質に対する抗体、ずり応力応答性 DNA または蛋白質を検出する方法、ならびに、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬および診断薬、およびそのような治療または診断のための薬剤のスクリーニング法に関する。

WO 01/25427 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ずり応力応答性DNA

発明の分野

本発明は、血管内皮細胞においてずり応力依存的に発現が上昇する mRNA に注目し、サブトラクション法を用いて取得した新規 DNA および該 DNA がコードする蛋白質に関する。また、該蛋白質に対する抗体、該蛋白質および該 DNA の検出方法、ならびに動脈硬化を原因とする種々の血管病、例えば心不全、PTCA（経皮的経管的冠動脈形成術）後の再狭窄、高血圧などの疾患の診断および治療、およびそのような治療または診断のための薬剤のスクリーニング法に関する。

発明の背景

血管の内面を一層に覆う血管内皮細胞は、従来、血管内腔を流れる血液と組織とを隔てる単なる内張りと考えられてきた。しかし、近年の血管内皮に関する研究が進展した結果、内皮には生体にとって非常に重要な多彩な機能が備わっていることがわかってきた。それらの機能とは例えば、血液と組織間の物質透過性の調節、血管の緊張度の調節、抗血栓活性の維持、平滑筋増殖制御、組織修復、炎症反応、血管のリモデリングなどである。血流が血管壁に与える物理力のことをずり応力と呼び、血流速度と血液の粘性、および血管の径や形態によって規定される。ずり応力は血管壁の内面を覆っている内皮に働き、血管内皮細胞を血流の方向に歪ませる。この物理的刺激が、ホルモン、サイトカインなどの化学的刺激と同様、血管内皮細胞の形態や、上述したような様々な機能の調節に深く関与していることが、ここ約10年の研究で明らかになってきた〔細胞工学、16、950（1997）〕。

粥状動脈硬化症は日本を含む先進工業国において、成人死因の主要な

原因の一つである。高コレステロール血症、高ホモシステイン血症、糖尿病などの原因で起こる血管の機能不全は粥状動脈硬化の発症ならび病態の悪化と深く関係していることが知られている [Molecular Cardiovascular Medicine, 49-61 (1995)]。一方、動脈硬化巣は血管全体に均一に分布するのではなく、例えば血管の分岐部の曲がりの外側など特定の部位に局在することが知られている。このような局所性の発症は、血中コレステロールを遺伝的に増加させた実験動物でも観察されることから、血管内皮へのコレステロールの取り込みが血管内皮細胞の局所的な変化ならびにコレステロールの具体的な取り込みの2段階で起こると考えられている [Arterioscler. Thromb., 14, 133-140 (1994)]。このような局所的な発症の原因はほとんど明らかにされていない。しかし、初期病変がずり応力の強さや方向が非定常となっている場所即ち、ずり応力が低く、かつ流れの剥離や停滞あるいは渦などの乱流が起きやすい場所で多発することから、ずり応力などの血行力学的応力が粥状動脈硬化症の発症に深く関係すると考えられている。現在、ずり応力がどのような分子機構で動脈硬化を局所的に惹起させるかは明らかではない。しかし、現在までに試験管内で培養した血管内皮細胞に機械的にずり応力を与えることで変動する遺伝子が探索され、ずり応力が AP (activator protein)-1、NF (nuclear factor)- κ B など種々の転写因子を活性化することにより、それらの転写因子の制御下にある遺伝子の発現が変化することが見い出されている。現在までにずり応力刺激に回答して発現が変動する遺伝子のコードする蛋白質として、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF (transforming growth factor)- β などの増殖因子、VCAM (vascular cell adhesion molecule)-1、ICAM (intercellular adhesion molecule)-1 などの接着因子、ET (endothelin)-1 などの緊張度調節因子、t-PA (tissue-type plasminogen activator) などの血液栓溶因子、NOS (nitric oxide synthase) 3, COX (cyclooxygenase) 2, SOD (superoxide dismutase) などの

酵素などが報告されている [Molecular Medicine Today, 5, 40 (1999)]。このように、試験管内の再構成系において、ずり応力で応答する遺伝子には、少なくとも血管内の低ずり応力部位でずり応力の変化に伴い発現してくると考えられる動脈硬化誘導因子、ならびに血管内の構成的にずり応力の高い場所で動脈硬化の発症を抑制している分子の大きく二つの特性を持った分子が含まれると考えられる。しかし、ずり応力で発現が変動すると推定された遺伝子のなかで、具体的な遺伝子が同定されたものは一部にしかすぎない。動脈硬化の成因を理解し、予防法ならびに治療法を開発するにはずり応力で応答する未知の遺伝子を明らかにすることが必要である。近年、デファレンシャルディスプレイ法などを利用して、ずり応力で変動する未知の遺伝子の探索が行われたが、数倍程度の変動では遺伝子の取得が難しいこと、偽陽性のクローンの割合が多い等の問題点がある [Nucleic Acids Res., 23, 4520-4523 (1995)]。そのためデファレンシャルディスプレイ法により明らかにされたずり応力で変動する遺伝子の数は多くなかった [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 10417-10422 (1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 9314-9319 (1997); Biochem. Biophys. Res. Comm., 225, 347-351 (1996); Biochem. Biophys. Res. Comm., 246, 881-887 (1998); US patent 5,834,248, (1998); US patent 5,849,578, (1998); US patent 5,882,925, (1999)]。

以上のように、血管内皮細胞に負荷されるずり応力の変化が粥状動脈硬化の局所性発症に関与することが認知されている一方で、その分子機構はほとんどわかっていないのが実状である。しかしながら、ずり応力は in vivo において内皮細胞のターンオーバーを減少させる、即ち内皮の細胞死を抑制する方向に働くことが古くから報告されている [Atherosclerosis, 17, 401-417, (1973), Circ. Res., 69, 1557-1565, (1991)]。また、in vitro において、TNF- α 刺激、過酸化水素刺激、増殖因子枯渇等により誘導された内皮細胞のアポトーシスが、ずり応力負荷により顕著に抑制されることを示す多くの報告がある [J. Exp. Med.,

185, 601-607, (1997)、FEBS Lett., 399, 71-74, (1997)、Arterioscler. Thromb. Vas. Biol., 17, 3588-3592, (1997)、Biochem. Biophys. Res. Commun., 231, 586-590, (1997)]。即ち、ずり応力の低い動脈の分岐部、湾曲部においては、アポトーシスが誘導される方向に内皮細胞の形質が変化し、このことが動脈硬化初期病変の局所性を規定する一因であると考えられている。しかしながら現在、内皮細胞のアポトーシスがずり応力負荷により抑制される分子機構、即ちシグナル伝達機構に關与する遺伝子についてはほとんどわかっていない。

血管内皮細胞がずり応力に応答する分子メカニズムを理解することは、動脈硬化を原因とする種々の血管病の発症機構ならびに治療のターゲットを知ることに繋がる。そのシグナル伝達機構を知るためには、血管内皮細胞においてずり応力刺激依存的に発現が変動するような遺伝子群を取得することが必要である。

また、血管内皮細胞においてずり応力刺激によりアポトーシスが抑制される分子メカニズムを理解することは、動脈硬化初期病変の局所的形成機構を明らかにし、動脈硬化を原因とする種々の血管病の治療薬を見出すことに繋がる。その分子メカニズムを知るためには、血管内皮細胞においてずり応力刺激依存的に発現が上昇し、アポトーシス抑制活性を有する遺伝子を取得することが必要である。

発明の概要

本発明者らは上記問題点を解決すべく鋭意研究し以下の結果を得た。即ち、ずり応力を負荷した培養血管内皮細胞由来のmRNAを鋳型として作製したcDNAライブラリーを、ずり応力を負荷しない内皮細胞より抽出したmRNAで差し引くことにより、ずり応力負荷条件下で発現が上昇する遺伝子が濃縮されたサブトラクションライブラリーを構築した。該サブトラクションライブラリーは、発現量の低い遺伝子が均一化する現象ならび挿入断片のない空のベクターが増加することから、新た

にリバースサブトラクション法を開発し、サブトラクションライブラリーからずり応力で変動する遺伝子を濃縮した第2世代のサブトラクションライブラリーを構築した。該第2世代のサブトラクションライブラリー中に存在するクローンについてランダムにノーザンハイブリダイゼーションを行い、ずり応力負荷により発現が上昇するクローンを多数取得した。該クローンの中にはすでにずり応力で変動することが知られている遺伝子に加えて、動脈硬化の調節に働くと推定される遺伝子、動脈硬化との関係が今まで知られていなかった遺伝子、および新規遺伝子を見出した。さらに該遺伝子がコードするペプチドを見出すことにより、本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は以下の(1)～(76)を提供するものである。

(1) 配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA。

(2) 配列番号143、145、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列を有するDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNA。

(3) 配列番号147で表される塩基配列を有するDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズしかつ該DNAと90%以上の相同性を有するずり応力応答性DNA。

(4) 配列番号143、145、149、153、155、157、168、170および172で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたは該DNAと相補的な配列を有するDNA。

(5) (1)～(4)のいずれかに記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子のmRNAを検出する方法。

(6) (1)～(4)のいずれかに記載のDNAを含有する、動脈硬化

を原因とする血管病の診断薬。

(7) (1) ~ (4) のいずれかに記載の DNA を用いて動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。

(8) (1) ~ (4) のいずれかに記載の DNA を用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(9) (1) ~ (4) のいずれかに記載の DNA を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(10) (1) ~ (4) のいずれかに記載の DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(11) (1) ~ (4) のいずれかに記載の DNA を含む組換えウイルスベクター。

(12) (1) ~ (4) のいずれかに記載の DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクター。

(13) 配列番号 111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139 および 141 で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する DNA。

(14) (13) に記載の DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性 DNA。

(15) 配列番号 111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139 および 141 で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した 5 ~ 60 塩基と同じ配列を有する DNA または該 DNA と相補的な配列を有する DNA。

(16) (13) ~ (15) のいずれかに記載の DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(17) (13) ~ (15) のいずれかに記載の DNA を用いる、動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。

(18) (13) ~ (15) のいずれかに記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(19) (13) ~ (15) のいずれかに記載のDNAを用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(20) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子のmRNAを検出する方法。

(21) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5~60塩基と同じ配列を有するDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

(22) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5~60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する方法。

(23) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、

107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(24) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

(25) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(26) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(27) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを用いてスクリーニングする方法。

(28) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、

43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(29) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを含有する、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

(30) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター。

(31) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

(32) (30)または(31)に記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(33) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウ

イルスベクターまたは配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制する方法。

(34) 配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA を含む組換えウイルスベクターまたは配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

(35) 配列番号 144、146、148、150、152、154、156、158、169、171 および 173 で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質。

(36) (35) に記載の蛋白質の有するアミノ酸配列とは 1 以上のアミノ酸が欠失、置換または付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質。

(37) (35) または (36) に記載の蛋白質をコードする DNA。

(38) (1) ~ (4) および (37) のいずれかに記載の DNA をベクターに組み込んで得られる組換え体 DNA。

(39) (38) に記載の組換え体 DNA を宿主細胞に導入して得られる形質転換体。

(40) (39) に記載の形質転換体を培地に培養し、培養液中に (35) または (36) に記載の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から該蛋白質を採取することを特徴とする蛋白質の製造方法。

(41) (39) に記載の形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(42) (35) または (36) に記載の蛋白質を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(43) (35) または (36) に記載の蛋白質を生産する組換えウイルスベクター。

(44) (43) に記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(45) (35) または (36) に記載の蛋白質を認識する抗体。

(46) (45) に記載の抗体を用いる (35) または (36) に記載の蛋白質の免疫学的検出方法。

(47) (45) に記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(48) (45) に記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(49) (45) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(50) (45) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(51) (45) に記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化薬へ誘導するドラッグデリバリー法。

(52) 配列番号 112、114、118、120、122、124、126、128、136、138、140 または 142 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体。

(53) (52) に記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(54) (52) に記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制する薬剤をスクリーニングする方法。

(55) (52) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(56) (52) に記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(57) (52) に記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子

の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

(58) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質と特異的に結合し細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を用いてスクリーニングする方法。

(59) 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をコードするDNAをベクターに組み込んで得られる組換え体DNAを、宿主細胞に導入して得られる形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

(60) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108および110で表されるアミノ酸配列からなる群から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白を生産する組換えウイルスベクター。

(61) (60)に記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(62) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを用いて、細胞のアポトーシスを抑制する方法。

(63) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを含有する、細胞のアポトーシスを抑制する薬剤。

(64) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、

86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

(65) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

(66) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する方法。

(67) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法。

(68) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の発現量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

(69) 細胞が血管内皮細胞である(21)、(22)、(27)、(33)、(34)、(58)、(59)、(62)、(66)、(67)、または(68)のいずれかに記載の方法。

(70) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、

106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

(71) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

(72) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

(73) 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、細胞のアポトーシスを調節する薬剤。

(74) (27)、(34)、(58)、(59)または(67)のいずれかに記載の方法により得られる、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

(75) 細胞が血管内皮細胞である(24)、(29)、(63)、(71)、(73)、または(74)のいずれかに記載の薬剤。

(76) 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

本明細書中で使用する「調節する」という用語は、抑制または促進のいずれかの作用を意味する。また「薬剤」とは、蛋白質、核酸を含む任

意の分子量のすべての物質を指す。

本発明のDNAは動脈硬化に関連するずり応力応答性DNAであり、例えば、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA、および該DNAとストリンジエントな条件下でハイブリダイズし、かつずり応力の負荷に対して発現量が変化するDNAをあげることができる。

上記の配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列とストリンジエントな条件下でハイブリダイズするDNAとは、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、プラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンブロットハイブリダイゼーション法等を用いることにより得られるDNAを意味し、具体的には、コロニーあるいはプラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7～1.0MのNaCl存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1倍～2倍濃度のSSC溶液(1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムよりなる)を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるDNAをあげることができる。

ハイブリダイゼーションは、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) (以下、モレキュラー・クローニング 第2版と略記する)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987-1997) (以下、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジーと略記する)、DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University (1995)等に記載されている方法に準じて行うことが

できる。ハイブリダイズ可能なDNAとして具体的には、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列と少なくとも60%以上の相同性を有するDNA、好ましくは80%以上の相同性を有するDNA、更に好ましくは90%以上、最も好ましくは95%以上の相同性を有するDNAをあげることができる。

更に、本発明のDNAとして、本発明のDNAの一部の配列を有するオリゴヌクレオチドおよびアンチセンス・オリゴヌクレオチドも含まれる。該オリゴヌクレオチドとして、例えば、配列番号143、145、147、149、151、153、155、157、168、170および172で表される塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5～60残基、好ましくは10～40残基の塩基配列と同じ配列を有するオリゴヌクレオチドをあげることができ、アンチセンス・オリゴヌクレオチドとして、例えば、該オリゴヌクレオチドのアンチセンス・オリゴヌクレオチドをあげることができる。

本発明の蛋白質として、動脈硬化に関連する活性を有する蛋白質をあげることができ、具体的には、配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質、または該蛋白質の有するアミノ酸配列とは1以上のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質をあげることができる。

配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質のアミノ酸配列とは1以上のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質は、モレキュラー・クローニング 第2版、カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオ

ロジー、Nucleic Acids Research, 10, 6487 (1982)、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 79, 6409(1982)、Gene, 34, 315 (1985)、Nucleic Acids Research, 13, 4431 (1985)、Proc. Natl. Acad. Sci USA, 82, 488 (1985)等に記載の方法に準じて調製することができる。

また、本発明者らは、取得した血管内皮細胞においてずり応力負荷により発現上昇する多数の遺伝子の中から、F a sを介したアポトーシスを抑制することが報告されている脳特異的な遺伝子、L F G (L i f e g u a r d) [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 22, 12673-12678, (1999)]と相同性を有する、A 4 R S - 0 4 1を見出した。本発明者らは、まずA 4 R S - 0 4 1の塩基配列の解析から、A 4 R S - 0 4 1は、L F Gと約50%の同一性を有するものの、アミノ末端側の約3分の1はほとんど相同性が見られず、全く別の遺伝子であることを見出した。さらに、A 4 R S - 0 4 1が血管内皮細胞をはじめとする種々の組織で広く発現しているのに対し、L F Gは脳で高発現しているが血管内皮細胞での発現が見られず、組織での発現プロファイルが両者で大きく異なることを見出した。さらに、A 4 R S - 0 4 1を安定に高発現する形質転換細胞を作製することで、A 4 R S - 0 4 1がF a sを介したアポトーシスを抑制することを見出し、A 4 R S - 0 4 1がずり応力による血管内皮細胞のアポトーシスを抑制する鍵となる分子であることを突き止め、本発明を完成させるに至った。

図面の簡単な説明

図1は、ずり応力刺激により発現上昇を示す遺伝子のノーザン解析の結果である。レーン1～41はそれぞれ、A 4 R S - 0 1 6、- 0 2 6、- 0 4 0、- 0 4 1、- 0 6 3、- 0 9 6、- 1 1 6、- 1 2 6、- 1 3 1、- 1 4 8、- 1 5 4、- 1 7 4、- 1 7 5、- 1 9 4、- 1 9 7、- 2 6 0、- 2 7 1、- 3 0 7、- 3 5 5、- 3 8 9、- 3 9 1、- 4 2 3、- 4 3 1、- 4 5 3、- 4 9 2、- 5 0 7、- 5 1 4、- 5 2 3、

－ 5 4 4、－ 5 4 7、－ 5 5 7、－ 5 7 7、－ 5 8 8、－ 6 0 2、－ 6 0 8、－ 6 1 2、－ 6 2 5、－ 6 6 6、－ 6 6 8、－ 6 7 4、－ 6 8 2 についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて、左側のレーンにはずり応力を負荷していない（刺激時間 0 時間）H U V E C 由来の全 R N A を 4 μ g、右側のレーンにはずり応力を負荷した H U V E C 由来の全 R N A（刺激時間 0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20 時間の全 R N A を等量ずつ混合したもの）を 4 μ g 泳動した。

図 2 は、ずり応力刺激により発現上昇を示す遺伝子のノーザン解析の結果である。レーン 4 2 ～ 8 3 はそれぞれ、A 4 R S－7 5 1、－7 8 1、－7 8 4、－8 1 7、－8 1 8、－9 1 4、－9 2 9、－9 3 5、－9 3 8、－9 3 9、－9 4 5、－9 4 7、－9 4 8、－9 4 9、－0 1 1、－1 1 5、－1 4 3、－1 7 1、－1 9 3、－2 8 0、－4 0 2、－5 3 3、－6 0 4、－6 1 5、－6 1 9、－6 2 6、－6 7 6、－6 7 9、－7 3 7、－7 8 0、－8 2 6、－9 1 6、－9 3 3、－9 4 3、－0 0 2、－0 4 9、－2 3 0、－2 3 9、－2 4 2、－4 9 1、－5 7 8、－8 2 9 についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて、左側のレーンにはずり応力を負荷していない（刺激時間 0 時間）H U V E C 由来の全 R N A を 4 μ g、右側のレーンにはずり応力を負荷した H U V E C 由来の全 R N A（刺激時間 0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20 時間の全 R N A を等量ずつ混合したもの）を 4 μ g 泳動した。

図 3 は、ずり応力刺激により発現する遺伝子の発現の経時的変化を示すノーザンプロットによる解析結果である。レーン 1 ～ 1 7 はそれぞれ A 4 R S－0 1 6、－0 4 1、－0 6 3、－0 9 6、－1 1 6、－2 6 0、－2 7 1、－3 0 7、－3 8 9、－3 9 1、－6 0 2、－7 8 4、－1 1 5、－1 4 3、－1 9 3、－2 8 0、－4 0 2 についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて左から、ずり応力負荷時間 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20 時間の H

U V E C 由来の全 R N A を $4 \mu\text{g}$ 泳動した。

図 4 は、ずり応力刺激により発現する遺伝子の発現の経時的变化を示すノーザンブロッティングによる解析結果である。レーン 18 ~ 28 はそれぞれ A 4 R S - 6 0 4、- 6 2 6、- 9 1 6、- 0 0 2、- 0 4 9、- 2 3 0、- 2 3 9、- 2 4 2、- 4 9 1、- 5 7 8、- 8 2 9 についてのずり応力依存的発現上昇を示す。それぞれのプロットにおいて左から、ずり応力負荷時間 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、20 時間の H U V E C 由来の全 R N A を $4 \mu\text{g}$ 泳動した。

図 5 は、動物細胞発現用プラスミド p A M o - 0 0 2 の構築を示す。

図 6 A および図 6 B は、A 4 R S - 0 4 1 のアポトーシス抑制活性を示した図である。図 6 A は、抗 F a s モノクローナル抗体濃度を 100 ng/ml で固定した場合の経時変化、図 6 B は、刺激時間を 36 時間で固定した場合の、抗 F a s モノクローナル抗体濃度依存性を示している。●は、A 4 R S - 0 4 1、■は G F P を導入した H e L a 細胞を示している。

図 7 A および図 7 B は A 4 R S - 0 4 1 の発現分布を示した図である。図 7 A は、ヒト正常組織における A 4 R S - 0 4 1 の発現をノーザンブロットにより解析した結果を示した図である。図 7 B は、ヒト血管内皮細胞、およびヒト脳における A 4 R S - 0 4 1、L F G の発現を R T - P C R 法により解析した結果を示した図である。

図 8 は、A 4 R S - 0 4 1 と L F G のアミノ酸配列の相同性を示した図である。

発明の詳細な説明

以下に本発明を詳細に説明する。本発明の D N A を調製するに際して用いられる細胞としては、ずり応力の負荷に対して応答性を示すものであれば特に限定されないが、接着系の細胞が好ましく、例えば血管内皮細胞があげられ、特に好ましくはヒト血管内皮細胞が例示される。さら

に好ましくは、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞（H U V E C）があげられる。この血管内皮細胞はヒトさい帯より、細胞、20, 329(1988)または Human Cell, 1, 188(1988)に記載の方法に従って容易に分離できる。また、分離済みの2次培養細胞を入手し、利用することも可能である。血管内皮細胞の継代数は血管内皮細胞としての性質を保持するものであれば良く、好ましくは20継代以内のものがあげられる。

細胞の培養に用いる培養液は、通常の公知の組成に従えばよく、例えば、血管内皮細胞の場合には、ウシなどの動物の血清を0～20%添加した細胞培養用培地を用いることが好ましく、さらに好ましくはE-GM培地（2%ウシ胎児血清含有、倉敷紡績社製）あるいはM199培地にウシ胎児血清を20%添加したものが例示される。細胞の増殖を良くするために培養液中に ECGS(Endothelial cell growth supplement)、EGF(Epidermal growth factor)、あるいは basic FGF(Fibroblast growth factor)等の細胞増殖因子を添加してもよい。培地にデキストラン等を添加し、培養液の粘性を上昇させることにより、培養細胞に高い張り応力を負荷することもできる。

張り応力を負荷することができる培養装置としては、マイクロキャリア型〔Am. J. Physiol., 259, H804 (1990)〕、回転円盤型〔Biorheology, 25, 461 (1988)〕、平行平板型〔Biotechnol., Bioeng., 27, 1021 (1985)〕等が利用できる。

張り応力負荷において、血管内皮細胞の培養方法は特に限定されるものではないが、例えば、以下に示す方法が例示される。マイクロキャリアに血管内皮細胞を接着させ、スピナーフラスコ内で培地に懸濁する。培養温度は細胞が培養可能な温度であればいずれの温度でもよいが、37℃が好ましい。培養は、5%の二酸化炭素ガスを満たしたふ卵器内に行なうことが好ましい。取得する細胞数は特に限定されないが、RNA抽出が可能な数であればよく、通常の培養で取得できる程度数が例示され、好ましくは 1×10^6 個以上である。培養時間は特定されるも

のではないが、ずり応力を負荷していない培養時に比較して明らかに遺伝子発現が変化している培養時間が好ましい。特に細胞の生存状態が良い培養時間が好ましく、具体的には4時間以上24時間以内があげられる。

ずり応力を負荷された血管内皮細胞からの全RNAの調製方法としては、チオシアン酸グアニジントリフルオロ酢酸セシウム法〔Methods in Enzymol., 154, 3(1987)〕等をあげることができる。

全RNAからポリ(A)⁺RNAを調製する方法としては、オリゴ(dT)固定化セルロースカラム法(モレキュラー・クローニング 第2版)等をあげることができる。

更に、ファースト・トラック・mRNA・アイソレーション・キット(Fast Track mRNA Isolation Kit; Invitrogen 社製)、クイック・プレップ・mRNA・ピュリフィケーション・キット(Quick Prep mRNA Purification Kit; Amersham Pharmacia Biotech 社製)等のキットを用いてmRNAを調製することもできる。

以下にcDNAライブラリーの作製方法について述べる。cDNAライブラリー作製法としては、モレキュラー・クローニング 第2版やカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー、DNA Cloning 1: Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University Press (1995)等に記載された方法、あるいは市販のキット、例えばスーパースクリプト・プラスミド・システム・フォー・cDNA・シンセシス・アンド・プラスミド・クローニング(SuperScript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning; Life Technologies 社製)やザップー cDNA・シンセシス・キット(ZAP-cDNA Synthesis Kit; Stratagene 社製)を用いる方法などがあげられる。

cDNAライブラリーを作製するためのクローニングベクターとしては、大腸菌K12株中で自立複製できるものであれば、ファージベクター、プラスミドベクター等いずれでも使用できる。具体的には、ZAP

Express [Stratagene 社製、Strategies, 5, 58 (1992)]、pBluescript II SK(+) [Nucleic Acids Res., 17, 9494 (1989)]、 λ zap II(Stratagene 社製)、 λ gt10、 λ gt11 [DNA Cloning, A Practical Approach, 1, 49 (1985)]、 λ BlueMid (Clontech 社製)、 λ ExCell (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pT7T318U (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pcD2 [Mol. Cell. Biol., 3, 280 (1983)]、pUC18 [Gene, 33, 103 (1985)]等をあげることができる。

cDNAを組み込んだベクターを導入する大腸菌としては、大腸菌に属する微生物であればいずれでも用いることができる。具体的には、Escherichia coli XL1-Blue MRF' [Stratagene 社製、Strategies, 5, 81 (1992)]、Escherichia coli C600[Genetics, 39, 440 (1954)]、Escherichia coli Y1088[Science, 222, 778 (1983)]、Escherichia coli Y1090[Science, 222, 778 (1983)]、Escherichia coli NM522 [J. Mol. Biol., 166, 1 (1983)]、Escherichia coli K802 [J. Mol. Biol., 16, 118 (1966)]、Escherichia coli JM105 [Gene, 38, 275 (1985)]等を用いることができる。

このcDNAライブラリーはずり応力を負荷した血管内皮細胞の特徴を有していることから、生体内血管のずり応力変動部位に起こる病変、具体的には動脈硬化巣の形成等に関与する遺伝子のクローニング、該遺伝子の発現をコントロールすることによる医薬品開発等に有用である。また、このcDNAライブラリーは他の種の細胞、具体的にはずり応力の負荷していない静置培養した血管内皮細胞由来のmRNAを鋳型として作製したcDNAライブラリー等とは、その含有する遺伝子の種類や含有量が異なるため、その差を指標として前述の動脈硬化巣の形成に関与する遺伝子あるいはそれがコードする蛋白質を単離することが可能である。

作製したcDNAライブラリーから、ずり応力負荷により発現が上昇する遺伝子を濃縮する方法として、サブトラクション法 [Proc. Natl.

Acad. Sci. USA, 88, 2825(1991)) やデファレンシャル・ハイブリダイゼーション法 [J. Biol. Chem., 265, 2973(1990)] 等の方法を利用することができる。

上記方法により遺伝子が濃縮されたサブトラクションライブラリーから、発現特異性、即ちずり応力負荷により発現が上昇するクローンを選択する方法として、ノーザンハイブリダイゼーション法 [モレキュラー・クローニング 第2版]、RT (reverse-transcribed)-PCR法 [カレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー] などがあげられる。

上記の方法で選択された、ずり応力応答性クローンに関して、通常用いられる塩基配列解析方法、例えばサンガー (Sanger) らのジデオキシ法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 5463 (1977)] あるいは 373A・DNAシーケンサー (Perkin Elmer 社製) 等の塩基配列分離装置を用いて分析することにより、該DNAの塩基配列を決定する。

上記方法で決定された塩基配列の新規性は、blast等の相同性検索プログラムを用いて、GenBank、EMBLおよびDDBJなどの塩基配列データベースを検索することにより、データベース中の塩基配列と一致すると考えられるような明らかな同一性を示す塩基配列がないことにより確認できる。

上述の方法で得られたDNAが、ずり応力関連mRNAに対応するcDNAの部分DNAであった場合には、上述の方法で得られたDNAをプローブとして、cDNAライブラリーから完全長cDNAを含むクローンを選択し直すことができる。

cDNAライブラリーからのcDNAクローンの選択としては、アイソトープあるいはジゴキシゲニン (digoxigenin) 標識したプローブを用いたコロニー・ハイブリダイゼーション法あるいはブラーク・ハイブリダイゼーション法 (サンプルックら、モレキュラー・クローニング 第2版(1989年)) により選択することができる。

上記のようにして取得される、新規な塩基配列を有するずり応力応答性遺伝子の完全長 cDNA として、例えば、配列番号 143、145、147、149、151、153、155、157、168、170 および 172 で表される塩基配列を有する DNA 等をあげることができる。

以上のようにして、一旦ずり応力関連遺伝子の完全長 cDNA が取得されその塩基配列が決定された後は、塩基配列に基づいたプライマーを調製し、mRNA から合成した cDNA あるいは cDNA ライブラリーを鋳型として、PCR 法 [PCR Protocols, Academic Press (1990)] により目的とする DNA を取得することができる。また、決定された DNA の塩基配列に基づいて、DNA 合成機で化学合成することにより目的とする DNA を調製することもできる。DNA 合成機としては、フォスフォアミダイト法を利用した Perkin Elmer 社製の DNA 合成機モデル 392 等をあげることができる。

上記 DNA および DNA 断片の塩基配列情報により、常法あるいは DNA 合成機により、本発明の DNA の一部の配列を有するオリゴヌクレオチドおよびアンチセンス・オリゴヌクレオチドを調製することができる。

該オリゴヌクレオチドまたはアンチセンス・オリゴヌクレオチドとして、例えば、検出したい mRNA の一部の塩基配列において、5' 末端側の塩基配列に相当するセンスプライマー、3' 末端側の塩基配列に相当するアンチセンスプライマー等をあげることができる。ただし、mRNA においてウラシルに相当する塩基は、オリゴヌクレオチドプライマーにおいてはチミジンとなる。センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとしては、両者の融解温度 (T_m) および塩基数が極端に変わることはないオリゴヌクレオチドで、10～40 塩基数のものが好ましい。

また、本発明においては、該ヌクレオチドの誘導体も用いることができ、例えば、該ヌクレオチドのメチル体やフォスフォチオエート体をあ

げることができる。

以下に、動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質の製造法について述べる。

上述の方法により取得したずり応力応答性遺伝子の c D N A は、動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質をコードしている。

動脈硬化の病変に関与する活性とは、動脈硬化の発症を調節する活性、好ましくは動脈硬化の発症を予防する活性、を意味し、例えば、限定するものではないが、つぎのようなものをあげることができる。

低密度リポ蛋白 (L D L) の血管内皮への取り込みの調節、酸化 L D L の血管内皮への取り込みの調節、血管内皮細胞での L D L 受容体の発現調節、血管内皮細胞での酸化 L D L の産生の調節、血管内皮でのスカベンジャー受容体の発現調節、血管へのリンパ球の浸潤の調節、血管内皮細胞においてリンパ球の血管への浸潤を促進する細胞表面接着分子の発現調節、血管内皮細胞で生産される血管平滑筋の増殖の調節、血管内皮細胞のアポトーシスの調節、等の活性をあげることができる。

本発明の D N A および蛋白質は、血管内皮細胞においてずり応力依存的に発現が上昇するものとして見出されたが、発明の背景の項で記載したとおり、一般に動脈硬化症はずり応力が低く、流れの剥離や停滞または渦などの乱流が起き易い場所で多発することが知られていることから、本発明の D N A および蛋白質は特に、動脈硬化またはそれを原因とする種々の血管病、例えば非限定的な例としての心不全、P T C A 後の再狭窄、高血圧など、を治療または予防するために有用である。

完全長 c D N A をもとに、必要に応じて、該蛋白質をコードする部分を含む適当な長さの D N A 断片を調製する。

該 D N A 断片、あるいは完全長 c D N A を発現ベクター内のプロモーターの下流に挿入することにより、該蛋白質の発現プラスミドを造成する。

該発現プラスミドを、該発現ベクターに適合した宿主細胞内に導入す

る。

宿主細胞としては、目的とするDNAを発現できるものは全て用いることができ、例えば、エシェリヒア(*Escherichia*)属、セラチア(*Serratia*)属、コリネバクテリウム(*Corynebacterium*)属、ブレビバクテリウム(*Brevibacterium*)属、シュードモナス(*Pseudomonas*)属、バチルス(*Bacillus*)属、ミクロバクテリウム(*Microbacterium*)属等に属する細菌、クルイベロミセス(*Kluyveromyces*)属、サッカロマイセス(*Saccharomyces*)属、シゾサッカロマイセス(*Shizosaccharomyces*)属、トリコスポロン(*Trichosporon*)属、シワニオミセス(*Schawnniomyces*)属等に属する酵母や動物細胞、昆虫細胞等を用いることができる。

発現ベクターとしては、上記宿主細胞において自立複製可能ないしは染色体中への組込みが可能で、ずり応力応答性DNAを転写できる位置にプロモーターを含有しているものが用いられる。

細菌等を宿主細胞として用いる場合は、ずり応力応答性DNA発現ベクターは該細菌中で自立複製可能であると同時に、プロモーター、リボソーム結合配列、ずり応力応答性DNAおよび転写終結配列より構成された組換えベクターであることが好ましい。プロモーターを制御する遺伝子が含まれていてもよい。

発現ベクターとしては、例えば、pBTrp2、pBTac1、pBTac2 (いずれもベーリンガーマンハイム社より市販)、pKK233-2 (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pSE280 (Invitrogen 社製)、pGEMEX-1 (Promega 社製)、pQE-8 (QIAGEN 社製)、pKYP10 [特開昭 58-110600]、pKYP200 [Agricultural Biological Chemistry, 48, 669 (1984)]、pLSA1 [Agric. Biol. Chem., 53, 277 (1989)]、pGEL1 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4306 (1985)]、pBluescript II SK(-) (Stratagene 社製)、pGEX (Amersham Pharmacia Biotech 社製)、pET-3 (Novagen 社製)、pTerm2 (USP4686191、USP4939094、USP5160735)、pSupex、pUB110、pTP5、pC194、pEG400 [J. Bacteriol., 172, 2392 (1990)] 等を例示することができる。

プロモーターとしては、宿主細胞中で発現できるものであればいかなるものでもよい。例えば、trp プロモーター (P trp)、lac プロモーター (P lac)、P_L プロモーター、P_R プロモーター、T7 プロモーター等の大腸菌やファージ等に由来するプロモーター、SP01 プロモーター、SP02 プロモーター、penP プロモーター等をあげることができる。また P trp を2つ直列させたプロモーター (P trp x 2)、tac プロモーター、letI プロモーター [Gene, 44, 29 (1986)]、lacT7 プロモーターのように人為的に設計改変されたプロモーター等も用いることができる。

リボソーム結合配列としては、宿主細胞中で発現できるものであればいかなるものでもよいが、シャインーダルガノ (Shine-Dalgarno) 配列と開始コドンとの間を適当な距離 (例えば6～18塩基) に調節したプラスミドを用いることが好ましい。

本発明のずり応力応答性DNAの蛋白質をコードする部分の塩基配列を、宿主の発現に最適なコドンとなるように、塩基を置換することにより、目的とする蛋白質の生産率を向上させることができる。

本発明のずり応力応答性DNAの発現には転写終結配列は必ずしも必要ではないが、好適には構造遺伝子直下に転写終結配列を配置することが望ましい。

宿主細胞としては、エシェリヒア属、セラチア属、コリネバクテリウム属、ブレヴィバクテリウム属、シュードモナス属、バチルス属等に属する微生物、例えば、Escherichia coli XL1-Blue、Escherichia coli XL2-Blue、Escherichia coli DH1、Escherichia coli MC1000、Escherichia coli KY3276、Escherichia coli W1485、Escherichia coli JM109、Escherichia coli HB101、Escherichia coli No.49、Escherichia coli W3110、Escherichia coli NY49、Bacillus subtilis、Bacillus amyloliquefaciens、Brevibacterium ammoniagenes、Brevibacterium immariophilum ATCC14068、Brevibacterium saccharolyticum ATCC14066、Corynebacterium glutamicum ATCC13032、Corynebacterium glutamicum

ATCC14067、Corynebacterium glutamicum ATCC13869、Corynebacterium acetoacidophilum ATCC13870、Microbacterium ammoniaphilum ATCC15354、Pseudomonas sp. D-0110 等をあげることができる。

組換えベクターの導入方法としては、上記宿主細胞へDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、カルシウムイオンを用いる方法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69, 2110 (1972)〕、プロトプラスト法〔特開昭 63-248394、または Gene, 17, 107 (1982)や Molecular & General Genetics, 168, 111 (1979)〕に記載の方法等をあげることができる。

酵母を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、Y E p 1 3 (ATCC37115)、Y E p 2 4 (ATCC37051)、Y C p 5 0 (ATCC37419)、p H S 1 9、p H S 1 5 等を例示することができる。

プロモーターとしては、酵母中で発現できるものであればいかなるものでもよく、例えば、P H O 5 プロモーター、P G K プロモーター、G A P プロモーター、A D H プロモーター、g a l 1 プロモーター、g a l 1 1 0 プロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、M F α 1 プロモーター、C U P 1 プロモーター等をあげることができる。

宿主細胞としては、サッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae)、シゾサッカロミセス・ポンベ (Schizosaccharomyces pombe)、クリュイベロミセス・ラクチス (Kluyveromyces lactis)、トリコスポロン・プルランス (Trichosporon pullulans)、シュワニオミセス・アルビウス (Schwanniomyces alluvius) 等をあげることができる。

組換えベクターの導入方法としては、酵母にDNAを導入する方法であればいずれも用いることができ、例えば、エレクトロポレーション法〔Methods. Enzymol., 194, 182 (1990)、スフェロプラスト法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929 (1978)〕、酢酸リチウム法〔J. Bacteriol., 153, 163 (1983)〕、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929 (1978)〕に記載の方法等をあげることができる。

動物細胞を宿主細胞として用いる場合には、発現ベクターとして、例えば、p c D N A 1、p c D M 8（フナコシ社製）、p A G E 1 0 7〔特開平 3-22979；Cytotechnology, 3, 133 (1990)〕、p A S 3 - 3（特開平 2-227075）、p C D M 8〔Nature, 329, 840 (1987)〕、p c D N A 1 / Λ m p（Invitrogen 社製）、p R E P 4（I n v i t r o g e n 社製）、p A G E 1 0 3〔J. Biochem., 101, 1307 (1987)〕、p A G E 2 1 0 等を例示することができる。

プロモーターとしては、動物細胞中で発現できるものであればいずれも用いることができ、例えば、サイトメガロウイルス（ヒト C M V）の I E（immediate early）遺伝子のプロモーター、S V 4 0 の初期プロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、S R α プロモーター等をあげることができる。また、ヒト C M V の I E 遺伝子のエンハンサーをプロモーターと共に用いてもよい。

宿主細胞としては、ヒトの細胞であるナマルバ（Namalwa）細胞、サルの細胞である C O S 細胞、チャイニーズ・ハムスターの細胞である C H O 細胞、H B T 5 6 3 7〔特開昭 63-299〕等をあげることができる。

動物細胞への組換えベクターの導入法としては、動物細胞に D N A を導入できるいかなる方法も用いることができ、例えば、エレクトロポレーション法〔Cytotechnology, 3, 133 (1990)〕、リン酸カルシウム法（特開平 2-227075）、リポフェクション法〔Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84, 7413 (1987)〕、Virology, 52, 456 (1973)に記載の方法等を用いることができる。形質転換体の取得および培養は、特開平 2 - 2 2 7 0 7 5 号公報あるいは特開平 2 - 2 5 7 8 9 1 号公報に記載されている方法に準じて行なうことができる。

昆虫細胞を宿主として用いる場合には、例えばバキュロウイルス・エクスプレッション・ベクターズ、ア・ラボラトリー・マニュアル（Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual）、カレント・

プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジー サブルメント 1-3 8 (1987-1997)、Bio/Technology, 6, 47 (1988)等に記載された方法によって、蛋白質を発現することができる。

即ち、組換え遺伝子導入ベクターおよびバキュロウイルスを昆虫細胞に共導入して昆虫細胞培養上清中に組換えウイルスを得た後、さらに組換えウイルスを昆虫細胞に感染させ、蛋白質を発現させることができる。

該方法において用いられる遺伝子導入ベクターとしては、例えば、p V L 1 3 9 2、p V L 1 3 9 3、p B l u e B a c i I I (ともに Invitrogen 社製)等をあげることができる。

バキュロウイルスとしては、例えば、夜盗蛾科昆虫に感染するウイルスであるアウトグラフィア・カリフォルニカ・ヌクレアー・ポリヘドロシス・ウイルス (Autographa californica nuclear polyhedrosis virus) 等を用いることができる。

昆虫細胞としては、Spodoptera frugiperdaの卵巣細胞である S f 9、S f 2 1 [Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, W.H.Freeman and Company, New York, (1992)]、Trichoplusia niの卵巣細胞である H i g h 5 (Invitrogen 社製)等を用いることができる。

組換えウイルスを調製するための、昆虫細胞への上記組換え遺伝子導入ベクターと上記バキュロウイルスの共導入方法としては、例えば、リン酸カルシウム法 [特開平 2-227075]、リポフェクション法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)] 等をあげることができる。

遺伝子の発現方法としては、直接発現以外に、モレキュラー・クローニング 第2版に記載されている方法等に準じて、分泌生産、融合蛋白質発現等を行うことができる。

酵母、動物細胞または昆虫細胞により発現させた場合には、糖あるいは糖鎖が付加された蛋白質を得ることができる。

ずり応力応答性 DNA を組み込んだ組換え体 DNA を保有する形質転換体を培地に培養し、培養物中にずり応力応答性蛋白質を生成蓄積させ、

該培養物より該蛋白質を採取することにより、ずり応力応答性蛋白質を製造することができる。

本発明のずり応力応答性蛋白質製造用の形質転換体を培地に培養する方法は、宿主の培養に用いられる通常の方法に従って行うことができる。

本発明の形質転換体が大腸菌等の原核生物、酵母等の真核生物である場合、これら微生物を培養する培地は、該微生物が資化し得る炭素源、窒素源、無機塩類等を含出し、形質転換体の培養を効率的に行える培地であれば天然培地、合成培地のいずれでもよい。

炭素源としては、それぞれの微生物が資化し得るものであればよく、グルコース、フラクトース、スクロース、これらを含する糖蜜、デンプンあるいはデンプン加水分解物等の炭水化物、酢酸、プロピオン酸等の有機酸、エタノール、プロパノールなどのアルコール類を用いることができる。

窒素源としては、アンモニア、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、リン酸アンモニウム等の各種無機酸若しくは有機酸のアンモニウム塩、その他含窒素化合物、並びに、ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーンスチープリカー、カゼイン加水分解物、大豆粕および大豆粕加水分解物、各種発酵菌体およびその消化物等が用いられる。

無機物としては、リン酸第一カリウム、リン酸第二カリウム、リン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、硫酸第一鉄、硫酸マンガン、硫酸銅、炭酸カルシウム等を用いることができる。

培養は、振盪培養または深部通気攪拌培養などの好氣的条件下で行う。培養温度は15～40℃がよく、培養時間は、通常16時間～7日間である。培養中pHは、3.0～9.0に保持する。pHの調整は、無機あるいは有機の酸、アルカリ溶液、尿素、炭酸カルシウム、アンモニアなどを用いて行う。

また培養中必要に応じて、アンピシリンやテトラサイクリン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

プロモーターとして誘導性のプロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときには、必要に応じてインデューサーを培地に添加してもよい。例えば、lac プロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはイソプロピルーβ-D-チオガラクトピラノシド (IPTG) 等を、trp プロモーターを用いた発現ベクターで形質転換した微生物を培養するときにはインドールアクリル酸 (IAA) 等を培地に添加してもよい。

動物細胞を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されている RPMI 1640 培地 [The Journal of the American Medical Association, 199, 519 (1967)]、Eagle の MEM 培地 [Science, 122, 501 (1952)]、ダルベッコ改変 MEM 培地 [Virology, 8, 396 (1959)]、199 培地 [Proceeding of the Society for the Biological Medicine, 73, 1 (1950)] またはこれら培地に牛胎児血清等を添加した培地等を用いることができる。

培養は、通常 pH 6 ~ 8、30 ~ 40℃、5% CO₂ 存在下等の条件下で 1 ~ 7 日間行う。

また、培養中必要に応じて、カナマイシン、ペニシリン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

昆虫細胞を宿主細胞として得られた形質転換体を培養する培地としては、一般に使用されている TNM-FH 培地 (Pharmingen 社製)、Sf-900 II SFM 培地 (Life Technologies 社製)、ExCell400、ExCell405 (いずれも JRH Biosciences 社製)、Grace's Insect Medium [Nature, 195, 788 (1962)] 等を用いることができる。

培養は、通常 pH 6 ~ 7、25 ~ 30℃ 等の条件下で、1 ~ 5 日間行う。

また、培養中必要に応じて、ゲンタマイシン等の抗生物質を培地に添加してもよい。

本発明の形質転換体の培養物から、本発明の動脈硬化に関連する活性

を有する蛋白質を単離精製するには、通常の酵素の単離、精製法を用いればよい。

例えば、本発明の蛋白質が、細胞内に溶解状態で発現した場合には、培養終了後、細胞を遠心分離により回収し水系緩衝液にけん濁後、超音波破碎機、フレンチプレス、マントンガウリンホモゲナイザー、ダイノミル等により細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。該無細胞抽出液を遠心分離することにより得られた上清から、通常の酵素の単離精製法、即ち、溶媒抽出法、硫酸等による塩析法、脱塩法、有機溶媒による沈殿法、ジエチルアミノエチル (DEAE) -セファロース、DIAION HPA-75 (三菱化学社製) 等レジンをを用いた陰イオン交換クロマトグラフィー法、S-Sepharose FF (Amersham Pharmacia Biotech 社製) 等のレジンをを用いた陽イオン交換クロマトグラフィー法、ブチルセファロース、フェニルセファロース等のレジンをを用いた疎水性クロマトグラフィー法、分子篩を用いたゲルろ過法、アフィニティークロマトグラフィー法、クロマトフォーカシング法、等電点電気泳動等の電気泳動法等の手法を単独あるいは組み合わせて用い、精製標品を得ることができる。

また、該蛋白質が細胞内に不溶体を形成して発現した場合は、細胞を回収後破碎し、遠心分離することにより、沈殿画分として蛋白質の不溶体を回収する。

回収した該蛋白質の不溶体を蛋白質変性剤で可溶化する。

該可溶化液を、希釈あるいは透析により、該可溶化液中の蛋白質変性剤の濃度を下げることにより、該蛋白質の構造を正常な立体構造に戻した後、上記と同様の単離精製法により該蛋白質の精製標品を得る。

本発明の蛋白質あるいはその糖修飾体等の誘導体が細胞外に分泌された場合には、培養上清から、該蛋白質あるいはその糖鎖付加体等の誘導体を回収することができる。即ち、培養物から遠心分離等の手法により培養上清を回収し、該培養上清から、上記と同様の単離精製法を用いることにより、精製標品を得ることができる。

このようにして取得される蛋白質として、例えば、配列番号 144、146、148、150、152、154、156、158、169、171 および 173 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質等をあげることができる。

また、上記方法により発現させた蛋白質を、Fmoc法(フルオレニルメチルオキシカルボニル法)、tBoc法(t-ブチルオキシカルボニル法)等の化学合成法によっても製造することができる。また、桑和貿易(米国 Advanced ChemTech)社製、Perkin-Elmer 社製、Amersham Pharmacia Biotech 社製、アロカ(米国 Protein Technology Instrument)社製、クラボウ(米国 Synthecell-Vega)社製、日本パーセプティブ・リミテッド(米国 PerSeptive)社製、島津製作所等のペプチド合成機を利用し合成することもできる。

以下に、本発明の蛋白質を認識する抗体の調製法について述べる。

(i) ポリクローナル抗体の作製

上記の方法により取得した蛋白質の全長または部分断片精製標品、あるいは本発明の蛋白質の一部のアミノ酸配列を有するペプチドを抗原として用い、動物に投与することによりポリクローナル抗体を作製することができる。

投与する動物として、ウサギ、ヤギ、ラット、マウス、ハムスター等を用いることができる。該抗原の投与量は動物 1 匹当たり 50～100 μ g が好ましい。ペプチドを用いる場合は、ペプチドをスカシガイヘモシアニン (keyhole limpet haemocyanin) や牛チログロブリンなどのキャリア蛋白に共有結合させたものを抗原とするのが望ましい。抗原とするペプチドは、ペプチド合成機で合成することができる。

該抗原の投与は、1 回目の投与の後 1～2 週間おきに 3～10 回行う。各投与後、3～7 日目に眼底静脈叢より採血し、該血清が免疫に用いた抗原と反応することを酵素免疫測定法〔酵素免疫測定法 (ELISA 法): 医学書院刊 1976 年、Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring

Harbor Laboratory (1988)) 等で確認する。

免疫に用いた抗原に対し、その血清が十分な抗体価を示した非ヒトほ乳動物より血清を取得し、該血清を分離、精製することによりポリクローナル抗体を取得することができる。

分離、精製する方法としては、遠心分離、40～50%飽和硫酸アンモニウムによる塩析、カプリル酸沈殿 [Antibodies, A Laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)]、またはDEAEセファロースカラム、陰イオン交換カラム、プロテインAまたはGカラムあるいはゲル濾過カラム等を用いるクロマトグラフィー等を、単独または組み合わせて処理する方法が挙げられる。

(i i) モノクローナル抗体の作製

(a) 抗体産生細胞の調製

免疫に用いた本発明の蛋白質の部分断片ポリペプチドに対し、その血清が十分な抗体価を示したラットを抗体産生細胞の供給源として供する。

該抗体価を示したラットに抗原物質を最終投与した後3～7日目に、脾臓を摘出する。該脾臓をMEM培地（日水製薬社製）中で細断し、ピンセットでほぐし、1,200rpmで5分間遠心分離した後、上清を捨てる。得られた沈殿画分の脾細胞をトリスー塩化アンモニウム緩衝液（pH7.65）で1～2分間処理し赤血球を除去した後、MEM培地で3回洗浄し、得られた脾細胞を抗体産生細胞として用いる。

(b) 骨髓腫細胞の調製

骨髓腫細胞としては、マウスまたはラットから取得した株化細胞を使用する。

例えば、8-アザグアニン耐性マウス（BALB/c由来）骨髓腫細胞株P3-X63Ag8-U1（以下、P3-U1と略す）[Curr. Topics. Microbiol. Immunol., 81, 1 (1978)、Europ. J. Immunol., 6, 511 (1976)]、SP2/0-Ag14(SP-2) [Nature, 276, 269 (1978)]、P3-X63-Ag8653(653) [J. Immunol., 123, 1548 (1979)]、P3-X63-Ag8(X63) [Nature, 256, 495 (1975)] 等を用い

ることができる。

これらの細胞株は、8-アザグアニン培地〔RPMI-1640培地にグルタミン (1.5 mmol/l)、2-メルカプトエタノール ($5 \times 10^{-5} \text{ M}$)、ジェンタマイシン ($10 \mu\text{g/ml}$) および牛胎児血清 (FCS) (CSL社製、10%) を加えた培地 (以下、正常培地という) に、さらに8-アザグアニン ($15 \mu\text{g/ml}$) を加えた培地〕で継代するが、細胞融合の3~4日前に正常培地で培養し、融合には該細胞を 2×10^7 個以上用いる。

(c) ハイブリドーマの作製

(a) で取得した抗体産生細胞と (b) で取得した骨髓腫細胞を MEM 培地または PBS (リン酸二ナトリウム 1.83 g 、リン酸一カリウム 0.21 g 、食塩 7.65 g 、蒸留水 1 リットル、 $\text{pH } 7.2$) でよく洗浄し、細胞数が、抗体産生細胞 : 骨髓腫細胞 = $5 \sim 10 : 1$ になるよう混合し、 $1,200 \text{ rpm}$ で5分間遠心分離した後、上清を捨てる。

得られた沈殿画分の細胞群をよくほぐし、該細胞群に、攪拌しながら、 37°C で、 10^8 抗体産生細胞あたり、ポリエチレングライコール-1000 (PEG-1000) 2 g 、MEM 2 ml およびジメチルスルホキシド (DMSO) 0.7 ml を混合した溶液を $0.2 \sim 1 \text{ ml}$ 添加し、更に1~2分間毎にMEM培地 $1 \sim 2 \text{ ml}$ を数回添加する。添加後、MEM培地を加えて全量が 50 ml になるように調製する。

該調製液を 900 rpm で5分間遠心分離後、上清を捨てる。得られた沈殿画分の細胞を、ゆるやかにほぐした後、メスピペットによる吸込み、吹出しでゆるやかにHAT培地〔正常培地にヒポキサンチン (10^{-4} M)、チミジン ($1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$) およびアミノプテリン ($4 \times 10^{-7} \text{ M}$) を加えた培地〕 100 ml 中に懸濁する。

該懸濁液を96穴培養用プレートに $100 \mu\text{l}$ /穴ずつ分注し、5% CO_2 インキュベーター中、 37°C で7~14日間培養する。培養後、培養上清の一部をとりアンチボディイズ [Antibodies, A Laboratory

manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Chapter 14 (1988)] 等に述べられている 酵素免疫測定法により、本発明の蛋白質の部分断片ポリペプチドに特異的に反応するハイブリドーマを選択する。

酵素免疫測定法の具体的例として、以下の方法を挙げることができる。

免疫の際、抗原に用いた本発明の蛋白質の部分断片ポリペプチドを適当なプレートにコートし、ハイブリドーマ培養上清もしくは後述の(d)で得られる精製抗体を第一抗体として反応させ、さらに第二抗体としてビオチン、酵素、化学発光物質あるいは放射線化合物等で標識した抗ラットまたは抗マウスイムノグロブリン抗体を反応させた後に標識物質に応じた反応を行ない、本発明の蛋白質に特異的に反応するものを本発明の蛋白質モノクローナル抗体を生産するハイブリドーマとして選択する。

該ハイブリドーマを用いて、限界希釈法によりクローニングを2回繰り返す〔1回目は、HT培地（HAT培地からアミノプテリンを除いた培地）、2回目は、正常培地を使用する〕、安定して強い抗体価の認められたものを本発明の蛋白質の抗ポリペプチド抗体産生ハイブリドーマ株として選択する。

(d)モノクローナル抗体の調製

プリスタン処理〔2, 6, 10, 14-テトラメチルペンタデカン（Pristane）0.5 mlを腹腔内投与し、2週間飼育する〕した8～10週令のマウスまたはヌードマウスに、(c)で取得した本発明の蛋白質モノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞 $5 \sim 20 \times 10^6$ 細胞/匹を腹腔内に注射する。10～21日間でハイブリドーマは腹水癌化する。該腹水癌化したマウスから腹水を採取し、3,000 rpmで5分間遠心分離して固形分を除去する。得られた上清より、ポリクローナルで用いた方法と同様の方法でモノクローナル抗体を精製、取得することができる。

抗体のサブクラスの決定は、マウスモノクローナル抗体タイピングキットまたはラットモノクローナル抗体タイピングキットを用いて行う。

蛋白質量は、ローリー法あるいは280nmでの吸光度より算出する。

以下に、本発明の蛋白質を特定のヒト組織内で生産するための組換えウイルスベクターの調製法について述べる。

上述の方法により取得したずり応力応答性遺伝子のcDNAは、動脈硬化病変の形成に關与する活性を有する蛋白質をコードしている。

完全長cDNAをもとに、必要に応じて、該蛋白質をコードする部分を含む適当な長さのDNA断片を調製する。

該DNA断片、あるいは完全長cDNAをウイルスベクター内のプロモーターの下流に挿入することにより、組換えウイルスベクターを造成する。

該組換えウイルスベクターを、該ベクターに適合したパッケージング細胞に導入する。

パッケージング細胞はウイルスのパッケージングに必要な蛋白質をコードする遺伝子のいずれかを欠損している組換えウイルスベクターの該欠損する蛋白質を補給できる細胞は全て用いることができ、例えばヒト腎臓由来のHEK293細胞、マウス繊維芽細胞NIH3T3などを用いることができる。パッケージング細胞で補給する蛋白質としては、レトロウイルスベクターの場合はマウスレトロウイルス由来のgag, pol, envなどの蛋白質が、レンチウイルスベクターの場合はHIVウイルス由来のgag, pol, env, vpr, vpu, vif, tat, rev, nefなどの蛋白質、アデノウイルスベクターの場合はアデノウイルス由来のE1A・E1Bなどの蛋白質が、アデノ随伴ウイルスの場合はRep(p5, p19, p40), Vp(Cap)などの蛋白質を用いることができる。

ウイルスベクターとしては上記パッケージング細胞において組換えウイルスが生産でき、標的細胞でずり応力応答性DNAを転写できる位置にプロモーターを含有しているものが用いられる。プラスミドベクターとしてはMFG[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 6733-6737 (1995)]、

p B a b e P u r o [Nucleic Acids Res., 18, 3587-3596 (1990)], L
L - C G、C L - C G、C S - C G、C L G [Journal of Virology, 72,
8150-8157(1998)]、p A d e x 1 [Nucleic Acids Res., 23,
3816-3821(1995)]、プロモーターとしては、ヒト組織中で発現できるも
のであればいずれも用いることができ、例えば、サイトメガロウイルス
(ヒトCMV)のI E (immediate early) 遺伝子のプロモーター、S V
40の初期プロモーター、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオ
ネインプロモーター、ヒートショック蛋白質プロモーター、S R α プロ
モーター等をあげることができる。また、ヒトCMVのI E 遺伝子のエ
ンハンサーをプロモーターと共に用いてもよい。

上記パッケージング細胞への上記組換えウイルスベクターの導入法と
しては、例えば、リン酸カルシウム法〔特開平 2-227075 号公報〕、リポ
フェクション法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413 (1987)〕等を
あげることができる。

以下に本発明のずり応力応答性DNAを用いて、ずり応力応答性mR
NAを検出する方法について述べる。

当該方法に用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5,
7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 2
9, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49,
51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71,
73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93,
95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111,
113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125,
127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135,
137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151,
153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基
配列を有するDNA等があげられる。また、該DNAの一部の配列を有
するDNA、該DNAの連続した5~60塩基の塩基配列を有するオリ

ゴヌクレオチドDNA、好ましくは連続した10～40塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNAがあげられる。さらにまた、該DNAまたはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられる。

ヒト生体試料ならびにヒト初代培養細胞での、ずり応力応答性mRNAの発現量の変化ならびに発現しているmRNAの構造の変化を同定することは、将来動脈硬化を発症する危険性や、すでに発症した血管病の原因を知る上で有用である。

ずり応力応答性mRNAの発現量や構造変化を検出する方法としては、例えば(1)ノーザンブロット法(2)in situハイブリダイゼーション法、(3)定量的PCR法、(4)デファレンシャル・ハイブリダイゼーション法、(5)DNAチップ法、(6)RNAse保護アッセイ法などの方法等があげられる。

上記方法により分析する材料としては、動脈硬化患者ならびに健常者より取得した血管内皮、血清、唾液等の生体試料、あるいは該生体試料から細胞を取得して試験管内の適当な培地中で培養した初代培養細胞試料から取得したmRNAあるいは全RNAが用いられる(以後、該mRNAおよび全RNAを検体由来RNAと称する)。また、生体試料から取得した組織を、パラフィンあるいはクリオスタット切片として単離したものをを用いることもできる。

ノーザンブロット法とは、該検体由来RNAをゲル電気泳動で分離後、ナイロンフィルター等の支持体に転写し、本発明のDNAより調製した標識プローブを用いて、ハイブリダイゼーションならびに洗浄を行うことで、ずり応力応答性mRNAに特異的に結合したバンドを検出する方法のことであり、ずり応力応答性mRNAの発現量ならびに構造の変化を検出することができる。ハイブリダイゼーションを行う際には、プローブと該検体由来RNA中のずり応力応答性mRNAが安定なハイブリッドを形成する条件でインキュベーションする。誤った陽性を防ぐため

には、ハイブリダイゼーションならびに洗浄工程は高ストリンジェントな条件で行うことが望ましい。これは、温度、イオン強度、塩基組成、プローブの長さ、およびホルムアミド濃度等の多数の因子により決定される。これらの因子は、例えば、モレキュラー・クローニング 第2版(上記)に記載されている。

ノーザンブロット法に用いる標識プローブは、例えば、公知の方法(ニック・トランスレーション、ランダム・プライミングまたはキナーゼイング)により放射線同位体、ビオチン、蛍光基、化学発光基等を、本発明のDNAあるいは該DNAの配列から設計したオリゴヌクレオチドに取り込ませることで調製できる。標識プローブの結合量はずり応力応答性mRNAの発現量を反映することから、結合した標識プローブの量を定量することでずり応力応答性mRNAの発現量を定量することができる。また、標識プローブ結合部位を分析することで、ずり応力応答性mRNAの構造変化を知ることができる。

上記標識プローブおよび、生体から取得した組織をパラフィンあるいはクリオスタット切片として単離したものをを用いてハイブリダイゼーションならびに洗浄の工程を行う in situ ハイブリダイゼーション法によって、ずり応力応答性mRNAの発現量を検出することができる。in situ ハイブリダイゼーション法で、誤った陽性を防ぐためには、ハイブリダイゼーションならびに洗浄工程は高ストリンジェントな条件で行うことが望ましい。これは、温度、イオン強度、塩基組成、プローブの長さ、およびホルムアミド濃度等の多数の因子により決定される。これらの因子は、例えばカレント・プロトコールズ・イン・モレキュラー・バイオロジーに記載されている。

定量的PCR法やデファレンシャル・ハイブリダイゼーション法あるいはDNAチップ等のずり応力応答性mRNAの検出法は、検体由来RNA、オリゴdTプライマーまたはランダムプライマーおよび逆転写酵素を用いてcDNAを合成することに基づいた方法で行うことができる

(以後、該 c D N A を検体由来 c D N A と称する)。検体由来 R N A が m R N A の場合は、上記いずれのプライマーも用いることができるが、該検体由来 R N A が全 R N A である場合は、オリゴ d T プライマーを用いることが必要である。

定量的 P C R 法では、検体由来 c D N A をテンプレートとし本発明の D N A が有する塩基配列に基づき設計したプライマーを用いて P C R を行うことで、ずり応力応答性 m R N A 由来の D N A 断片が増幅される。該増幅 D N A 断片の量はずり応力応答性 m R N A の発現量を反映することから、ずり応力に応答しないアクチンや G3PDH(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)等をコードする D N A を内部コントロールとして置くことでずり応力応答性 m R N A の量を定量することが可能である。また、該増幅 D N A 断片をゲル電気泳動により分離することで、ずり応力応答性 m R N A の構造の変化を知ることができる。本検出法は、標的配列を特異的にかつ効率的に増幅する適当なプライマーを用いることが望ましい。適当なプライマーは、プライマー間の結合やプライマー内の結合を起こさず、アニーリング温度で標的 c D N A と特異的に結合して、変性条件で標的からはずれる等の条件に基づき設計することができる。該増幅 D N A 断片の定量は増幅産物が指数関数的に増加している P C R 回数の内に行うことが必要である。このような P C R 回数は、各回数ごとに生産される該増幅 D N A 断片を回収してゲル電気泳動で分析することで知ることができる。

検体由来 R N A から、標識 d N T P を用いて合成した検体由来 c D N A をプローブとして、本発明の D N A を固定化させたフィルターあるいはスライドガラスやシリコンなどの基盤に対してハイブリダイゼーションならびに洗浄を行うことで、ずり応力応答性 m R N A の発現量の変動を検出することができる。このような原理に基づく方法には、デフアレシヤル・ハイブリダイゼーション法 [Trends in Genetics, 7, 314-317(1991)] や D N A チップ法 [Genome

Research, 6, 639-645(1996)) と呼ばれる方法がある。いずれの方法もフィルターあるいは基盤上にアクチンやG 3 P D Hなどの内部コントロールを固定化することで、対照検体と標的検体の間でのずり応力応答性mRNAの発現の違いを正確に検出することができる。また対照検体と検体由来のRNAをそれぞれ異なる標識dNTPを用いてcDNA合成を行い、1枚のフィルターあるいは1枚の基盤に二つの標識cDNAプローブを同時にハイブリダイズさせることで正確なずり応力応答性mRNAの発現量の定量を行うことができる。

RNAse保護アッセイでは、まず本発明のDNAの3' 端にT7プロモーター、SP6プロモーターなどのプロモーター配列を結合し、RNAポリメラーゼを用いた *in vitro* の転写系により標識したrNTPを用いて、標識したアンチセンスRNAを合成する。該標識アンチセンスRNAは、検体由来RNAと結合させて、RNA-RNAハイブリッドを形成させた後、RNAseで消化し、消化から保護されたバンドをゲル電気泳動で検出する。保護されたバンドを定量することで、ずり応力応答性mRNAの発現量を定量することができる。

以下に本発明のずり応力応答性DNAを用いて動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法について述べる。

当該方法に用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基

配列を有するDNA等があげられる。また、該DNAの一部の配列を有するDNA、該DNAの連続した5～60塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNA、好ましくは連続した10～40塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNAがあげられる。さらにまた、該DNAまたはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられる。

ずり応力応答性遺伝子座中に存在する動脈硬化の原因となる変異の存在の有無を評価するための最も明確な試験は、対照集団からの遺伝子と動脈硬化患者からの遺伝子とを直接比較することである。

具体的には10～100人の動脈硬化患者ならび健常者から、血管内皮、血清、唾液等のヒト生体試料あるいは、該生体試料から樹立した初代培養細胞由来の試料を集め、該生体試料ならびに該初代培養細胞由来試料中からDNAを抽出する（以後、該DNAを検体由来DNAと称する）。該検体由来DNAは直接あるいは、本発明のDNAが有する塩基配列に基づき設計したプライマーを用いてずり応力応答性DNAを増幅して用いることができる。別法として、該検体由来cDNAをテンプレートとして、本発明のDNAが有する塩基配列に基づき設計したプライマーによりPCRを行うことでずり応力応答性DNA配列を含むDNA断片を増幅して用いることができる。

本発明のDNAに動脈硬化の原因となる変異があるかどうかを選別する方法として、野生型対立遺伝子を有するDNA鎖と変異対立遺伝子を有するDNA鎖とのハイブリダイズにより形成されるヘテロ二本鎖を検出する方法を用いることができる。

ヘテロ二本鎖を検出する方法には、（１）ポリアクリルアミド電気泳動によるヘテロ二本鎖検出法〔Trends Genet., 7, 5(1991)〕、（２）一本鎖コンフォメーション多型解析法〔Genomics, 16, 325-332(1993)〕、（３）ミスマッチの化学的切断法（CCM, chemical cleavage of mismatches）、（４）ミスマッチの酵素的切断法〔Nature Genetics, 9, 103-104(1996)〕、

(5) 変性ゲル電気泳動法 [Mutat. Res., 288, 103-112(1993)] 等の方法があげられる。

検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、ずり応力応答性DNAを本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーにより、200bpよりも小さい断片として増幅し、ポリアクリルアミド電気泳動を行うことにより、ずり応力応答性DNAの変異によりヘテロ二本鎖が形成された場合は、変異を持たないホモ二本鎖よりも移動度が遅く、それらは余分なバンドとして検出することができる。特製のゲル (Hydro-link, MDE など) を用いたほうが分離度はよい。200bpよりも小さい断片の検索ならば、挿入、欠失、ほとんどの1塩基置換を検出可能である。ヘテロ二本鎖解析は、次に述べる一本鎖コンフォメーション解析と組み合わせた1枚のゲルで行うことが望ましい。

一本鎖コンフォメーション多型解析 (SSCP解析; single strand conformation polymorphism analysis) では、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーにより、200bpよりも小さい断片として増幅したずり応力応答性DNAを変性後、未変性ポリアクリルアミドゲル中で泳動する。DNA増幅を行う際にプライマーを同位体あるいは蛍光色素で標識するか、または未標識の増幅産物を銀染色することにより、増幅したずり応力応答性DNAをバンドとして検出することができる。野生型のパターンとの相違を明らかにするために、コントロールの検体も同時に泳動すると、変異を持った断片を移動度の違いから検出できる。

ミスマッチ化学的切断法 (CCM法) では、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、ずり応力応答性DNAを本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーで増幅したDNA断片を、本発明のDNAに同位体あるいは蛍光標識をとり込ませた標識DNAとハイブリダイズさせ、四酸化オスミウムで処理することでミスマッチしている場所のDNAの一方の鎖を切断させ変異を検出することがで

きる。CCMは最も感度の高い検出法の1つであり、キロベースの長さの検体にも適応できる。

上記、四酸化オスミウムの代わりにT4ファージリゾルベースとエンドヌクレアーゼV1Iのような細胞内でミスマッチの修復に関与する酵素とRNaseAと組み合わせることで、酵素的にミスマッチを切断することもできる。

変性ゲル電気泳動法 (denaturing gradient gel electrophoresis: DGGE法) では、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAをテンプレートに、ずり応力応答性DNAを本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーで増幅したDNA断片を化学的変性剤の濃度勾配や温度勾配を有するゲルを用いて電気泳動する。増幅したDNA断片はゲル内を一本鎖に変性する位置まで移動し、変性後は移動しなくなる。ずり応力応答性DNAに変異がある場合とない場合では増幅したDNAのゲル内での移動が異なることから、変異の存在を検出することが可能である。検出感度を上げるにはそれぞれのプライマーにポリ (G:C) 末端を付けるとよい。

本発明のDNAに動脈硬化の原因となる変異があるかどうかを選別する別の方法として、蛋白質短縮試験 (protein truncation test: PTT法) [Genomics, 20, 1-4(1994)] がある。該試験により蛋白質の欠損を生み出すフレームシフト突然変異、スプライス部位突然変異、ナンセンス突然変異を特異的に検出することができる。PTT法では、本発明のDNAの5'末端にT7プロモーター配列と真核生物翻訳開始配列をつないだ特殊なプライマーを設計し、該プライマーを用いて検体由来RNAより逆転写PCR (RT-PCR) 法でcDNAを作製する。該cDNAを用い、in vitro 転写、翻訳系で反応させると、T7プロモーターによりmRNAに転写され、翻訳開始配列により翻訳され、蛋白質が生産される。該蛋白質をゲルに泳動して、該蛋白質の泳動位置が完全長蛋白質に相当する位置にあれば欠損を生み出す変異は存在せず、該蛋白質

に欠損がある場合は、完全長蛋白質より短い位置に該蛋白質は泳動され、該位置より欠損の程度を知ることができる。

検体由来DNAならびに検体由来cDNAの塩基配列を決定するために本発明のDNAが有する塩基配列に基づいて設計したプライマーを用いることが可能である。決定された塩基配列を解析することにより、検体由来DNAあるいは検体由来cDNAに動脈硬化の原因となる変異があるか否かを判別できる。

ずり応力応答性遺伝子のコード領域以外の突然変異は、該遺伝子の付近またはその中のイントロンおよび調節配列のような、非コード領域を検査することによって検出し得る。非コード領域中の突然変異に起因する動脈硬化疾患は、上記に記載した方法に従い対照検体と比較した場合の、動脈硬化患者における異常なサイズの、または異常な生産量のmRNAを検出することで確認することができる。

このようにして非コード領域における変異の存在が示唆された該遺伝子については、本発明のDNAをハイブリダイゼーションのプロープとして用いることにより、非コード領域のDNAをクローン化することができる。非コード領域における変異は上述のいずれかの方法に準じて探索することができる。

見い出された突然変異は、Handbook of Human Genetics Linkage. The John Hopkins University Press, Baltimore(1994)に記載された方法に従い統計処理を行うことで、動脈硬化との連鎖があるSNPs(シングル・ヌクレオチド・ポリモルフィズム)として同定することができる。また、動脈硬化の病歴を持つ家族から、先に示した方法に従いDNAを取得し、変異を検出することで、動脈硬化の原因遺伝子を同定することができる。

以下に本発明のずり応力応答性DNAを用い動脈硬化を原因とする血管病を診断する方法について述べる。

当該方法に用いられるDNAとしては、例えば配列番号1, 3, 5,

7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基配列を有するDNA等があげられる。また、該DNAの一部の配列を有するDNA、該DNAの連続した5～60塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNA、好ましくは連続した10～40塩基の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドDNAがあげられる。さらにまた、該DNAまたはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられる。

動脈硬化の原因は、ヒトのいずれかの組織における遺伝子の突然変異を検出することによって確認し得る。例えば、生殖細胞系に突然変異がある場合、当該変異を遺伝した個人は、動脈硬化を発症し易い傾向である可能性がある。当該突然変異は、該個人の体のいずれかの組織からのDNAを試験することによって決定し得る。例えば、採血しその血液の細胞からDNAを抽出し、このDNAを用い、遺伝子の突然変異を試験することにより、動脈硬化を診断することができる。また、胎児細胞、胎盤細胞または羊膜細胞を用い、遺伝子の突然変異を試験することにより、出生前診断を行うことができる。

また血管病を発症した患者から、病巣部位の生体組織を取得してDNAを試験することにより、血管病の種類を診断し、投与する薬物の選択などに利用することができる。組織中の遺伝子の変化を検出するためには、周囲の正常組織から遊離した病巣部位の組織を単離することが有用

である。動脈硬化巣は、動脈硬化の発症部位を健常な血管と取替えるバイパス手術等により取得することができる。このようにして取得した組織をトリプシンなどで処理し、得られた細胞を適当な培地で培養する。培養した細胞からは染色体DNAならびにmRNAを抽出することができる。

以後、診断を目的としてヒト検体から上記いずれかの方法で取得したDNAを診断検体由来DNAと称する。また、診断を目的としてヒト検体から上記いずれかの方法で取得したRNAより合成したcDNAを診断検体由来cDNAと称する。

本発明のずり応力応答性DNAおよび診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを用い、上記動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法に準じた方法により、動脈硬化の診断を行うことができる。

また、本発明のずり応力DNAおよび診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを利用した動脈硬化の診断には(1)制限酵素部位の検出、(2)対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブの利用(A S O : allele specific oligonucleotide hybridization)、(3)対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドを用いたPCR(A R M S : amplification refractory mutation system)、(4)オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ(O L A : oligonucleotide ligation assay)、(5)PCR-P H F A法(PCR-preferential homoduplex formation assay)、(6)オリゴDNAアレイ〔蛋白質核酸酵素、43, 2004-2011(1998)〕等の方法も用いることができる。

単一塩基変化により制限酵素部位が消失あるいは発生する場合は、診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを、本発明のDNAが有する配列に基づき設計したプライマーで増幅し、該制限酵素で消化し、得られた制限酵素切断DNA断片を正常人の場合と比較することで簡便に変異を検出することができる。しかしこのような変化が起こることはまれであり、診断目的には、本発明のDNAが有する配列に基づき設計

したPCRプライマーにアニーリングに影響を与えないミスマッチを導入することで、制限酵素部位の消失や発生を伴わない変異に対して、人工的に制限酵素部位を導入することが行われる。

短い合成DNAプローブは、完全に対合する配列とだけハイブリダイズする。この特徴を利用して、対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドプローブ（ASO）を作製することで、1塩基の変異を容易に検出することができる。診断目的には、本発明のDNAが有する配列と同定された変異に基づき設計したオリゴヌクレオチドをフィルターに結合させ、診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAから本発明のDNAが有する配列を用いて設計したプライマーと標識したdNTPを用いたPCRで作製したプローブを用いてハイブリダイズを行うリバーズドットプロットが用いられることが多い。スライドガラスやシリコンなどの基盤に直接、本発明のDNAが有する配列と該変異に基づき設計したオリゴヌクレオチドを合成して、高密度のアレイをつくったDNAチップ法は、少量の診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAを利用して多様な変異をより簡便に検出できるため大規模な診断目的に適した変異検出法である。

塩基変異は、以下のオリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ（OLA）法によっても検出できる。

突然変異部位を挟んで両側にハイブリダイズする本発明のDNAが有する配列より設計した20塩基程度のオリゴヌクレオチドを2本作製する。診断検体由来DNAあるいは診断検体由来cDNAをテンプレートとして用い、本発明のDNAが有する配列から設計したプライマーを用い、PCRによりずり応力応答性DNA断片を増幅する。該増幅断片と上記ポリヌクレオチドとをハイブリダイズさせる。ハイブリダイズ後に、DNAリガーゼで2本のオリゴヌクレオチドを連結させる。例えば、一方のオリゴヌクレオチドにはビオチンを、他方のオリゴヌクレオチドにジゴケシゲニンのような異なる標識をつけると、連結反応が起こったか

どうかを速やかに検出することが可能である。O L Aは電気泳動や遠心分離操作が不要なために、大規模な診断目的として適した変異検出法である。

また、以下のP C R - P H F A法により微量な変異遺伝子を定量的かつ容易に検出することができる。

P C R - P H F A法は、遺伝子増幅法（P C R）、非常に高い特異性を示す液相でのハイブリダイゼーション、E L I S Aと同様の操作でP C R産物を検出するE D - P C R (enzymatic detection of PCR product) の3つを組み合わせたものである。dinitrophenyl (D N P) 標識およびビオチン標識したプライマーセットを用いて、本発明のD N AをテンプレートにP C R増幅を行い、両末端標識増幅物を調製する。これに対して、標識を持たない同じ配列を有するプライマーセットと診断検体由来D N Aあるいは診断検体由来c D N Aをテンプレートに増幅して得た非標識増幅物を20～100倍の大過剰量混合する。そして熱変性後、1℃/5分～10分程度の緩やかな温度勾配で冷却し、完全な相補鎖を優先的に形成させる。こうして再形成された標識D N Aはビオチンを介してストレプトアビジン固定化ウエルに捕獲吸着し、他方のD N Pを介して酵素標識抗D N P抗体を結合させて酵素による発色反応により検出する。検体中に標識D N Aと同じ配列の遺伝子が存在しない場合は、元の2本鎖の標識D N Aが優先的に再形成されて発色を示す。これに対し、同じ配列の遺伝子が存在する場合は、相補鎖の置換がランダムに生じるため再形成される標識D N Aは減少するので、発色は著しく低下する。これにより、既知の変異・多型遺伝子の検出・定量が可能となる。

以下に、本発明の抗体を用いて、本発明のずり応力応答性蛋白質を免疫学的に検出および定量する方法について述べる。

本発明の抗体（ポリクローナル抗体、あるいはモノクローナル抗体）を用いて、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織を、

免疫学的に検出および定量する方法としては、蛍光抗体法、酵素免疫測定法（E L I S A法）、放射性物質標識免疫抗体法（R I A）、免疫組織染色法、免疫細胞染色法などの免疫組織化学染色法（A B C法、C S A法等）、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、サンドイッチE L I S A法〔単クローン抗体実験マニュアル（講談社サイエンティフィック）（1987）、続生化学実験講座5免疫生化学研究法（東京化学同人）（1986）〕などがあげられる。

蛍光抗体法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらにフルオレシニン・イソチオシアネート（F I T C）などの蛍光物質でラベルした抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、蛍光色素をフローサイトメーターで測定する方法である。

酵素免疫測定法（E L I S A法）とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞に、本発明の抗体を反応させ、さらにペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識などを施した抗マウスI g G抗体あるいは結合断片を反応させた後、発色色素を吸光光度計で測定する方法である。

放射性物質標識免疫抗体法（R I A）とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらに放射線標識を施した抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、シンチレーションカウンターなどで測定する方法である。

免疫細胞染色法、免疫組織染色法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織に、本発明の抗体を反応させ、さらにF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識を施した抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、顕微鏡を用いて観察す

る方法である。

ウェスタンブロッティング法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液をS D S-ポリアクリルアミドゲル電気泳動〔Antibodies-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)〕で分画した後、該ゲルをP V D F膜あるいはニトロセルロース膜にブロッティングし、該膜に本発明の抗体を反応させ、さらにF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識を施した抗マウスI g G抗体あるいはその断片を反応させた後、確認する方法である。

ドットブロッティング法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液をニトロセルロース膜にブロッティングし、該膜に本発明の抗体を反応させ、さらにF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素標識を施した抗マウスI g G抗体あるいは結合断片を反応させた後、確認する方法である。

免疫沈降法とは、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液を本発明の抗体と反応させた後、プロテインG-セファロース等イムノグロブリンに特異的な結合能を有する担体を加えて抗原抗体複合体を沈降させる方法である。

サンドイッチE L I S A法とは、本発明の抗体で、抗原認識部位の異なる2種類の抗体のうち、あらかじめ一方の抗体をプレートに吸着させ、もう一方の抗体をF I T Cなどの蛍光物質、ペルオキシダーゼ、ビオチンなどの酵素で標識しておき、抗体吸着プレートに、本発明の蛋白質を細胞内あるいは細胞外に発現した微生物、動物細胞あるいは昆虫細胞または組織の抽出液を反応させた後、標識した抗体を反応させ、標識物質に応じた反応を行う方法である。

以下に本発明の抗体を用いて動脈硬化を原因とする血管病を診断する方法について述べる。

ヒト生体試料ならびヒト初代培養細胞での、ずり応力応答性蛋白質の発現量の変化ならびに発現している蛋白質の構造変化を同定することは、将来動脈硬化を発症する危険性やすでに発症した血管病の原因を知る上で有用である。

ずり応力応答性蛋白質の発現量や構造変化を検出して診断する方法としては、上記した、蛍光抗体法、酵素免疫測定法（E L I S A法）、放射性物質標識免疫抗体法（R I A）、免疫組織染色法、免疫細胞染色法などの免疫組織化学染色法（A B C法、C S A法等）、ウェスタンブロットティング法、ドットブロットティング法、免疫沈降法、サンドイッチE L I S A法などがあげられる。

上記方法により診断する材料としては、ヒト検体より取得した病巣部位の血管、血液、血清、尿、便、唾液などの生体試料そのものあるいは、該生体試料から取得した細胞ならびに細胞抽出液が用いられる。また、生体試料から取得した組織を、パラフィンあるいはクリオスタット切片として単離したものをを用いることもできる。

以下に本発明のずり応力応答性D N A、該D N Aがコードする蛋白質または該蛋白質を認識する抗体を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法について述べる。

当該スクリーニング方法において用いられるD N Aとしては、例えば配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 13

3, 134, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 168, 170および172で表される塩基配列を有するDNA、または、該DNAもしくはその断片とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNAがあげられ、蛋白質としては、該DNAによってコードされる蛋白質(例えば配列番号144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 169, 171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質など)、あるいは、該蛋白質の有するアミノ酸とは1以上のアミノ酸が欠失、置換または付加したアミノ酸からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質があげられ、抗体としては、該蛋白質を認識する抗体があげられる。

本発明のDNAを導入して本発明の蛋白質あるいは該蛋白質の一部を構成するポリペプチドを生産するように形質転換した微生物、動物細胞、または昆虫細胞ならびに、精製した該蛋白質あるいは該ポリペプチドは、ずり応力応答性蛋白質に特異的に作用する薬剤をスクリーニングするためには有用である。スクリーニングにより得られた薬剤は、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有用である。

上記スクリーニングの1つの方法は、本発明の蛋白質あるいは該蛋白質の一部を構成するポリペプチドを生産するように形質転換した微生物、動物細胞、または昆虫細胞(以後探索用形質転換体と称する)に特異的に結合する標識化合物を選択することである。形質転換していない微生物、動物細胞、または昆虫細胞を対照群として比較することで、特異的な標識化合物の結合を検出することができる。また、該探索用形質転換体に特異的に結合する化合物あるいは蛋白質の該探索用形質転換体に対する結合を阻害することを指標に、非標識化合物を競合スクリーニングすることができる。

精製した本発明の蛋白質または該蛋白質の一部を構成するポリペプチ

ドは、ずり応力応答性蛋白質に特異的に結合する標識化合物を選択するのに用いることができる。標識化合物の結合を定量するには、本発明の抗体を用いて上記の免疫学的方法により行うことができる。また、該蛋白質あるいは該ポリペプチドに結合する標識化合物の該蛋白質あるいは該ポリペプチドに対する結合を阻害することを指標に、非標識化合物を競合スクリーニングすることができる。

上記スクリーニングのもう1つの方法としては、該蛋白質の一部を構成するペプチドを多数、プラスチックピンまたはある種の固体支持体上で高密度に合成し、該ペプチドに選択的に結合する化合物あるいは蛋白質を効率的にスクリーニングする方法がある（WO 84/03564）。

血管内皮細胞で、ずり応力応答性 mRNA あるいは蛋白質の発現を調節する発現調節用薬剤も、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有効である。

血管内皮細胞系統に種々の化合物を添加し、本発明の DNA を用いて、ずり応力応答性 mRNA の発現の増減を検定することでずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングすることができる。ずり応力応答性 mRNA の発現の増減は、上記した PCR 法、ノーザンブロット法、RNase 保護法により検出できる。

血管内皮細胞系統に種々の化合物を添加し、本発明の抗体を用いて、ずり応力応答性蛋白質の発現の増減を検定することでずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングすることができる。ずり応力応答性蛋白質の発現の増減は、上記した蛍光抗体法、酵素免疫測定法（ELISA 法）、放射性物質標識免疫抗体法（RIA）、免疫組織染色法、免疫細胞染色法などの免疫組織化学染色法（ABC 法、CASA 法等）、ウェスタンブロッティング法、ドットブロッティング法、免疫沈降法、サンドイッチ ELISA 法により検出できる。

上述の方法により取得した化合物は、ApoE ノックアウトマウスや高コレステロール食を与えたウサギなどの動脈硬化モデル動物に薬剤と

して投与し、該動物の酸化LDLやコレステロールの血管内皮への取り込みならびに動脈硬化病変の形成を測定することにより、該化合物のその動脈硬化を原因とする血管病への治療効果を評価することが可能である。

以下に本発明の抗体を用いたドラッグデリバリーの方法について述べる。

当該ドラッグデリバリーに用いられる抗体は、本発明の抗体であればいずれでも良いが、特にヒト化抗体を用いることが望ましい。

ヒト化抗体としては、ヒト型キメラ抗体、ヒト型CDR(Complementary Determining Region;相補性決定領域;以下、CDRと記す)移植抗体などがあげられる。

ヒト型キメラ抗体は、ヒト以外の動物の抗体重鎖可変領域(以下、重鎖はH鎖として、可変領域はV領域としてHVまたはVHとも称す)および抗体軽鎖可変領域(以下、軽鎖はL鎖としてLVまたはVLとも称す)とヒト抗体の重鎖定常領域(以下、定常領域はC領域としてCHとも称す)およびヒト抗体の軽鎖定常領域(以下、CLとも称す)とからなる抗体を意味する。ヒト以外の動物としては、マウス、ラット、ハムスター、ラビット等、ハイブリドーマを作製することが可能であれば、いかなるものも用いることができる。

本発明のヒト型キメラ抗体は、本発明の蛋白質に結合し、本発明の蛋白質の作用を中和するモノクローナル抗体を生産するハイブリドーマより、VHおよびVLをコードするcDNAを取得し、ヒト抗体CHおよびヒト抗体CLをコードする遺伝子を有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト型キメラ抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入することにより発現させ製造することができる。

ヒト型キメラ抗体のCHとしては、ヒトイムノグロブリン(以下、hIgと表記する)に属すればいかなるものでもよいが、hIgGクラスのもの好適であり、更にhIgGクラスに属するhIgG1、hIg

G 2、h I g G 3、h I g G 4といったサブクラスのいずれも用いることができる。また、ヒト型キメラ抗体のC Lとしては、h I gに属すればいかなるものでもよく、 κ クラスあるいは λ クラスのものを用いることができる。

ヒト型C D R移植抗体は、ヒト以外の動物の抗体のV HおよびV LのC D Rのアミノ酸配列をヒト抗体のV HおよびV Lの適切な位置に移植した抗体を意味する。

本発明のヒト型C D R移植抗体は、本発明の蛋白質に反応し、本発明の蛋白質に結合し、本発明の蛋白質の作用を中和する、ヒト以外の動物の抗体のV HおよびV LのC D R配列で任意のヒト抗体のV HおよびV LのC D R配列をそれぞれ置換したV領域をコードするc D N Aを構築し、ヒト抗体のC Hおよびヒト抗体のC Lをコードする遺伝子を有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト型C D R移植抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入し、発現させることにより製造することができる。

ヒト型C D R移植抗体のC Hとしては、h I gに属すればいかなるものでもよいが、h I g Gクラスのものが好適であり、更にh I g Gクラスに属するh I g G 1、h I g G 2、h I g G 3、h I g G 4といったサブクラスのいずれも用いることができる。また、ヒト型C D R移植抗体のC Lとしては、h I gに属すればいかなるものでもよく、 κ クラスあるいは λ クラスのものを用いることができる。

ヒト抗体は、元来、ヒトの体内に天然に存在する抗体を意味するが、最近の遺伝子工学的、細胞工学的、発生工学的な技術の進歩により作製されたヒト抗体ファージライブラリーおよびヒト抗体産生トランスジェニック動物から得られる抗体等も含まれる。

ヒトの体内に存在する抗体は、例えば、以下の方法により取得することができる。

ヒト末梢血リンパ球を単離し、E Bウイルス等を感染させ不死化さ

せた後、クローニングする。得られた該抗体を産生するリンパ球を培養し、培養物中より該抗体を取得することができる。

ヒト抗体ファージライブラリーは、ヒトB細胞から調製した抗体遺伝子をファージ遺伝子に挿入することによりFab、一本鎖抗体等の抗体断片をファージ表面に発現させたライブラリーである。該ライブラリーより、抗原を固定化した基質に対する結合活性を指標として所望の抗原結合活性を有する抗体断片を発現しているファージを回収することができる。該抗体断片は、更に遺伝子工学的手法により、完全型ヒト抗体へ変換することができる。

ヒト抗体産生トランスジェニック動物は、ヒト抗体遺伝子が細胞内に組込まれた動物を意味する。具体的には、マウスES細胞へヒト抗体遺伝子を導入し、該ES細胞を他のマウスの初期胚へ移植後、発生させることによりヒト抗体産生トランスジェニック動物を作製することができる。ヒト抗体産生トランスジェニック動物からのヒト抗体の作製方法としては、通常のヒト以外の哺乳動物で行われているハイブリドーマ作製方法によりヒト抗体産生ハイブリドーマを得、培養することで培養物中にヒト抗体を産生蓄積させる方法があげられる。

抗体断片としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、一本鎖抗体、dsFv、CDRを含むペプチドなどがあげられる。

Fabは、IgGを蛋白質分解酵素パパインで処理して得られる断片のうち（H鎖の224番目のアミノ酸残基で切断される）、H鎖のN末端側約半分とL鎖全体がジスルフィド結合で結合した分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。

本発明のFabは、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体を蛋白質分解酵素パパインで処理して得ることができる。また、該抗体のFabをコードするDNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることによりFabを取得することができる。

$F(a b')_2$ は、IgGを蛋白質分解酵素ペプシンで処理して得られる断片のうち（H鎖の234番目のアミノ酸残基で切断される）、Fabがヒンジ領域のジスルフィド結合を介して結合されたものよりやや大きい、分子量約10万の抗原結合活性を有する抗体断片である。

本発明の $F(a b')_2$ は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体を蛋白質分解酵素ペプシンで処理して得ることができる。また、該抗体の $F(a b')_2$ をコードするDNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、 $F(a b')_2$ を取得することができる。

Fab'は、上記 $F(a b')_2$ のヒンジ領域のジスルフィド結合を切断した分子量約5万の抗原結合活性を有する抗体断片である。

本発明のFab'は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体を還元剤ジチオスレイトール処理して得ることができる。また、該抗体のFab'断片をコードするDNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、Fab'を取得することができる。

一本鎖抗体（以下、scFvとも称す）は、一本のVHと一本のVLとを適当なペプチドリinker（以下、Pと称す）を用いて連結した、VH-P-VLないしはVL-P-VHポリペプチドを示す。本発明で使用されるscFvに含まれるVHおよびVLは、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、例えば、ヒト化抗体、ヒト抗体のいずれをも用いることができる。

本発明の一本鎖抗体は、以下の方法により取得できる。

本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体のVHおよびVLをコードするcDNAを取得後、一本鎖抗体をコードするDNAを構築する。該DNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿

入後、該発現ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、一本鎖抗体を取得することができる。

ジスルフィド安定化V領域断片（以下、dsFvとも称す）は、VHおよびVL中のそれぞれ1アミノ酸残基をシステイン残基に置換したポリペプチドを該システイン残基間のジスルフィド結合を介して結合させたものをいう。システイン残基に置換するアミノ酸残基はReiterらにより示された方法〔Protein Engineering, 7, 697 (1994)〕に従って、抗体の立体構造予測に基づいて選択することができる。本発明で使用するジスルフィド安定化V領域断片に含まれるVHおよびVLは本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、例えば、ヒト化抗体、ヒト抗体のいずれをも用いることができる。

本発明のジスルフィド安定化V領域断片は、以下の方法により取得することができる。

本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体のVHおよびVLをコードするcDNAを取得後、ジスルフィド安定化V領域断片をコードするDNAを構築する。該DNAを原核生物用発現ベクターあるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該発現ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該DNAを発現させることにより、ジスルフィド安定化V領域断片を取得することができる。

CDRを含むペプチドは、Fmoc法、tBoc法等の化学合成法によって製造することができる。

本発明の抗体により調製された以下に述べる融合抗体は、動脈硬化の病巣へ特異的に薬剤や蛋白質を運ぶ、ドラッグデリバリーに用いることができる。

融合抗体は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体、例えば、ヒト化抗体、ヒト抗体およびそれらの抗体断片に放射性同位元素、蛋白質、低分子の薬剤などを化学的あるいは遺伝子工学的に結合させた抗体をいう。

本発明の融合抗体は、本発明の蛋白質に特異的に反応する抗体および抗体断片のH鎖或いはL鎖のN末端側或いはC末端側、抗体および抗体断片中の適当な置換基あるいは側鎖、さらには抗体および抗体断片中の糖鎖に放射性同位元素、蛋白質あるいは低分子の薬剤などを化学的あるいは遺伝子工学的に結合させることにより製造することができる。

放射性同位元素としては、 ^{131}I 、 ^{125}I 等があげられ、例えば、クロラミンT法等により、抗体または抗体断片に結合させることができる。低分子の薬剤としては、ナイトロジェン・マスタード、サイクロフォスファミドなどのアルキル化剤、5-フルオロウラシル、メソトレキセートなどの代謝拮抗剤、ダウノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ダウノルビシン、ドキソルビシンなどの抗生物質、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンのような植物アルカロイド、タモキシフェン、デキサメタゾンなどのホルモン剤等の抗癌剤〔臨床腫瘍学（日本臨床腫瘍研究会編 1996年 癌と化学療法社）〕、またはハイドロコチゾン、プレドニゾンなどのステロイド剤、アスピリン、インドメタシンなどの非ステロイド剤、金チオマレート、ペニシラミンなどの免疫調節剤、サイクロフォスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制剤、マレイン酸クロルフェニラミン、クレマシチンのような抗ヒスタミン剤等の抗炎症剤（炎症と抗炎症療法 昭和57年 医歯薬出版株式会社）などがあげられる。

定法により上記抗体に低分子の薬剤を結合させることができるが、例えば、ダウノマイシンと抗体を結合させる方法としては、グルタルアルデヒドを介してダウノマイシンと抗体のアミノ基間を結合させる方法、水溶性カルボジイミドを介してダウノマイシンのアミノ基と抗体のカルボキシル基を結合させる方法等があげられる。

蛋白質としては、免疫担当細胞を活性化するサイトカインや血管内皮、血管平滑筋等の増殖制御因子が好適であり、例えば、ヒトインターロイキン2、ヒト顆粒球-マクロファージ-コロニー刺激因子、ヒトマクロ

ファージコロニー刺激因子、ヒトインターロイキン 1 2、繊維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2)、血小板由来増殖因子 (PDGF) 等があげられる。また、動脈硬化巣の増殖性血管平滑筋細胞を直接障害するため、リシンやジフテリア毒素などの毒素を用いることができる。

蛋白質との融合抗体は、以下の方法により取得できる。

抗体または抗体断片をコードする cDNA に蛋白質をコードする cDNA を連結させた後、融合抗体をコードする DNA を構築する。該 DNA を原核生物あるいは真核生物用発現ベクターに挿入後、該発現ベクターを原核生物あるいは真核生物へ導入し、該 DNA を発現させることにより、融合抗体を取得することができる。

次に本発明のずり応力応答性 DNA を含有するウイルスベクターを用いた遺伝治療の方法について述べる。

上述した組換えウイルスベクターおよび遺伝子治療剤に用いる基剤を調合することにより治療剤を製造することができる [Nature Genet., 8, 42(1994)]。

遺伝子治療剤に用いる基剤としては、通常注射剤に用いる基剤であればどのようなものでもよく、蒸留水、塩化ナトリウム又は塩化ナトリウムと無機塩との混合物等の塩溶液、マンニトール、ラクトース、デキストラン、グルコース等の溶液、グリシン、アルギニン等のアミノ酸溶液、有機酸溶液又は塩溶液とグルコース溶液との混合溶液等があげられる。また常法に従い、これらの基剤に浸透圧調整剤、pH 調整剤、ゴマ油、ダイズ油等の植物油又はレシチンもしくは非イオン界面活性剤等の界面活性剤等の助剤を用いて、溶液、懸濁液、分散液として注射剤を調製してもよい。これらの注射剤を、粉末化、凍結乾燥等の操作により用時溶解用製剤として調製することもできる。本発明の遺伝子治療剤は、遺伝子治療の直前に液体の場合はそのまま、個体の場合は必要により滅菌処理をした上記の基剤に溶解して治療に使用することができる。本発明の遺伝子治療剤の投与方法としては、患者の治療部位の血管内皮に吸収

されるように、ダブルバルーンカテーテル等を用いて局所的に投与する方法をあげることができる。

より特異的に動脈硬化巣にウイルスベクターを輸送する方法として、LDL受容体を特異的に認識する一本鎖抗体とレトロウイルスベクターのEnv蛋白の融合蛋白を用いる方法がSomiaらにより報告されている〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7570-7574 (1995)〕。本システムはレトロウイルスベクターに限定されず、レンチウイルスベクター等にも応用することができる。

当該分野で公知の非ウイルス遺伝子移入法には、リン酸カルシウム共沈法〔Virology, 52, 456-467 (1973); Science, 209, 1414-1422 (1980)〕、マイクロインジェクション法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 5399-5403 (1980); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 7380-7384 (1980); Cell, 27, 223-231 (1981); Nature, 294, 92-94 (1981)〕、リポソームを介した膜融合-介在移入法〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413-7417 (1987); Biochemistry, 28, 9508-9514 (1989); J. Biol. Chem., 264, 12126-12129 (1989); Hum. Gene Ther., 3, 267-275, (1992); Science, 249, 1285-1288 (1990); Circulation, 83, 2007-2011 (1992)〕あるいは直接DNA取り込みおよび受容体-媒介DNA移入法〔Science, 247, 1465-1468 (1990); J. Biol. Chem., 266, 14338-14342 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3655-3659 (1991); J. Biol. Chem., 264, 16985-16987 (1989); BioTechniques, 11, 474-485 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3410-3414 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 4255-4259 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 4033-4037 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 8850-8854 (1991); Hum. Gene Ther., 3, 147-154 (1991)〕等をあげることができる。

ウイルスベクターを用いる遺伝子移入は、リポソームデリバリーを用

いる直接的イン・ビボ(in vivo)遺伝子移入と組み合わせることにより、動脈硬化巣にウイルスベクターを指向させることができる。

その他適当なサイズの本発明のDNAを、アデノウイルス・ヘキソン蛋白質に特異的なポリリジン-コンジュゲート抗体と組み合わせてコンプレックスを作製し、得られたコンプレックスをアデノウイルスベクターに結合させることにより、ウイルスベクターを調製することができる。該ウイルスベクターは安定に標的細胞に到達し、エンドソームにより細胞内に取り込まれ、細胞内で分解され効率的に遺伝子を発現させることができる。

リポソームを介した膜融合-介在移入法ではリポソーム調製物を標的とする組織に直接投与することにより、当該組織の局所的な遺伝子の取り込みおよび発現が可能であることが腫瘍に関する研究において報告されている〔Hum. Gene Ther., 3, 399-410 (1992)〕。したがって同様の効果が動脈硬化巣でも期待される。DNAを、動脈硬化巣に直接標的化するには、遺伝子移入技術が好ましい。受容体-媒介DNA移入は、例えば、ポリリジンを介して、蛋白質リガンドにDNA(通常、共有的に閉環したスーパーコイル化プラスミドの形態をとる)をコンジュゲートすることによって行う。リガンドは、標的細胞または組織の細胞表面上の対応するリガンド受容体の存在に基づいて選択する。受容体とリガンドの組み合わせとしては、例えばLDL受容体とLDL、スカベンジャー受容体と酸化LDLの組み合わせが含まれる。当該リガンド-DNAコンジュゲートは、所望により、血液に直接注射することができ、受容体結合およびDNA-蛋白質コンプレックスの内在化が起こる標的組織に指向し得る。DNAの細胞内破壊を防止するために、アデノウイルスを同時感染させて、エンドソーム機能を崩壊させることもできる。

以下に、本発明のずり応力応答性DNAを特異的に認識する抗体を用いた治療方法について説明する。

本発明の抗体を含有する医薬は、治療薬として単独で投与することも

可能ではあるが、通常は薬理学的に許容される一つあるいはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られる任意の方法により製造した医薬製剤として提供するのが望ましい。

投与経路は、治療に際して最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口投与、または口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内等の非経口投与をあげることができ、抗体製剤の場合、望ましくは静脈内投与をあげることができる。

投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等があげられる。

経口投与に適当な製剤としては、乳剤、シロップ剤、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等があげられる。

乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビトール、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を添加剤として用いて製造できる。

カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール等の賦形剤、デンプン、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を添加剤として用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤としては、注射剤、座剤、噴霧剤等があげられる。注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、あるいは両者の混合物からなる担体等を用いて調製される。または、本発明の抗体を常法に従って凍結乾燥し、これに塩化ナトリウムを加えることによって粉末注射剤を調製することもできる。座剤はカカオ脂、水素化脂肪またはカルボン酸等の担体を用いて調製される。

また、噴霧剤は本発明の抗体そのもの、ないしは受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ本発明の抗体を微細な粒子として分散させ吸収を容易にさせる担体等を用いて調製される。

担体として具体的には乳糖、グリセリン等が例示される。本発明の抗体および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダー等の製剤が可能である。また、これらの非経口剤においても経口剤で添加剤として例示した成分を添加することもできる。

投与量または投与回数は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、通常成人1日当たり $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ である。

動脈硬化の病変に関与する活性、即ち動脈硬化の発症を調節する活性の一つとして、血管内皮細胞のアポトーシスの促進あるいは抑制があげられる。血管内皮細胞においては、ずり応力負荷により、内皮細胞のアポトーシスが抑制される方向に傾くことが知られていることから、本発明のずり応力応答性DNAの中には、血管内皮細胞においてずり応力刺激依存的に発現が上昇し、アポトーシス抑制活性を有する遺伝子および蛋白質が含まれているものと考えられる。従って、このアポトーシス抑制活性を有する遺伝子を含むDNAおよび該DNAがコードする蛋白質、該DNAをベクターに組み込んでなる組換えウィルスベクター、該DNAがコードする蛋白質に対する抗体などを用いることにより、(1)細胞のアポトーシス感受性の同定(2)細胞のアポトーシスの調節、(3)細胞のアポトーシスを調節する薬剤のスクリーニングなどの応用が可能となる。以下に、前記(1)(2)(3)について詳細に述べる。

(1) 細胞のアポトーシス感受性の同定

以下に本発明のずり応力応答性DNA、該DNAがコードする蛋白質を用いて、細胞のアポトーシス感受性を同定する方法について述べる。

アポトーシス感受性とは、外来からのアポトーシス刺激に対して、細胞がアポトーシスに陥りやすいか否かの程度、即ち細胞のアポトーシス

刺激に対する影響度を意味しており、このアポトーシス感受性は、細胞におけるアポトーシスシグナルに対して抑制性もしくは促進性のシグナルが共存しているか否かによって規定されてくるものと考えられ、この分子の実体としては、アポトーシスシグナル伝達分子などアポトーシスの抑制若しくは促進に関与する一群の蛋白質、いわゆるアポトーシス関連蛋白質があげられる。このアポトーシス関連蛋白質として、例えば、本発明の配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA (A4RS-041) にコードされる蛋白質、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をあげることができる。

血管内皮細胞に負荷される血行力学的物理力として、一定の方向性を持った血流、即ち層流に起因し血流方向と平行に負荷されるずり応力と、血圧に起因し内皮に対して垂直方向に負荷される法線応力があげられる。血管内皮細胞は常にこの両方の力を受けているが、一般にずり応力が法線応力と比較して大きな部位では動脈硬化の発症が抑制され、逆にずり応力にくらべて法線応力の大きな部位では動脈硬化が発症しやすい。実際、血管内皮細胞に対してアポトーシスを抑制するのは、層流に起因するずり応力であることが報告されている。本発明の DNA を取得するために用いた培養系、即ちマイクロキャリア／スピナーフラスコ系においては、流れによるずり応力だけでなく、回転により遠心力が負荷されるため、法線応力もまた内皮細胞に負荷される。ずり応力に応答する遺伝子群は法線応力により修飾されるものと修飾されないものがある。このような反応性の違いは、ずり応力のみが負荷される平行平板型培養装置等で培養した HUVEC において発現上昇の有無を確認することで明確にできる。少なくとも法線応力により修飾されないずり応力応答性遺伝子群は動脈硬化に対して保護的に働くと考えられ、これら遺伝子群のなかにアポトーシス抑制活性を有する遺伝子および蛋白質が含まれていると考えられる。

そのアポトーシス抑制活性を有する本発明の DNA または該 DNA の

塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたはアポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質を認識する抗体などを用いて、アポトーシス抑制活性を有する本発明のDNAの内在性の転写量若しくは、アポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質の発現量、発現している蛋白質の構造変化を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定することができる。

アポトーシス感受性を同定する方法において用いられるDNAおよび該DNAがコードする蛋白質を認識する抗体として、例えば配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体があげられる。

上記方法で用いられた本発明のDNAまたは該DNAの塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたはアポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質を認識する抗体は細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤として有効である。

動脈硬化巣では、血管内皮細胞のアポトーシスが促進されていることから、本薬剤は、動脈硬化巣の同定あるいは将来動脈硬化を発症する危険性の予測など動脈硬化を原因とする血管病変の診断薬としても利用できる。

細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤として、例えば、配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、または、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体などを含有する薬剤があげられる。

尚、本発明のDNAは、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）を用いて、ずり応力応答性DNAとして取得されてきたものであるから、アポトーシス感受性を同定する対象の細胞としては、ヒト初代血管内皮細胞およびヒトさい帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）などの血管内皮

細胞であることが望ましいが、アポトーシスは血管内皮細胞以外の生体のあらゆる細胞で普遍的にみられる現象であることから、対象となる細胞は、血管内皮細胞のみに限定されるものではない。

(2) 細胞のアポトーシスの調節

本発明のDNAは、ずり応力により発現が上昇しアポトーシスを抑制する方向に誘導することが知られているずり応力刺激に応答する遺伝子であることから、本発明のDNAまたは該DNA中の連続した5から60塩基の配列を有するDNAは、アポトーシスの抑制に関与する。一方、これらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いる場合には、該DNAの内在性の転写もしくは翻訳が抑制されるために細胞のアポトーシスが促進される。

また、本発明のDNA同様に、本発明のDNAがコードする蛋白質または該蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節することもできる。具体的には、本発明のDNAがコードする蛋白質のうち、アポトーシスを抑制する活性を有する蛋白質を選別し、該蛋白質をコードするDNAをウィルスベクターに組み込んで得られる組換えウィルスベクターを造成し、その組換えウィルスベクターを細胞や組織に導入して、アポトーシスを抑制する活性を有する蛋白質を発現させることにより、細胞や組織のアポトーシスを抑制することができる。

また該蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞にアポトーシスを調節する正負のシグナルを付与することにより細胞のアポトーシスを調節することができる。

アポトーシスを抑制または促進する方法として、例えば、配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、またはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いて、例えばアンチセンス法等により該DNAの内在性の転写もしくは翻訳を抑制することにより細胞のアポトーシスを促進したり、逆

に該DNAを細胞に導入してDNAの転写を亢進させることにより細胞のアポトーシスを抑制する方法があげられる。

また、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクターまたは配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを用いて、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の細胞内の発現量を亢進させ、細胞のアポトーシスを抑制する方法があげられる。

さらには、配列番号8で表されるアミノ酸配列はその構造から膜蛋白質と考えられることから、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を作用させ、細胞表面に表出した該蛋白質を刺激することにより、細胞内に細胞のアポトーシスを正負に調節するシグナルを流れさせ、細胞のアポトーシスを調節する方法があげられる。

上記方法に用いられた本発明のDNAまたは該DNAの塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、アポトーシス抑制活性を有する本発明の蛋白質を発現する組換えウイルスベクターまたは本発明の蛋白質を認識する抗体などは細胞のアポトーシスを調節する薬剤として有効である。本薬剤は、動脈硬化を原因とする血管病変の治療薬としても利用できる。

アポトーシスを調節する薬剤として、例えば、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNA、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターまたは、

配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する薬剤があげられる。

尚、本発明の DNA は、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) を用いて、ずり応力応答性 DNA として取得されてきたものであるから、アポトーシスを調節する対象の細胞としては、ヒト初代血管内皮細胞およびヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) などの血管内皮細胞であることが望ましいが、アポトーシスは血管内皮細胞以外の生体のあらゆる細胞で普遍的にみられる現象であることから、対象となる細胞は、血管内皮細胞のみに限定されるものではない。

(3) 細胞のアポトーシスを調節する薬剤のスクリーニング

以下に本発明のずり応力応答性 DNA、該 DNA がコードする蛋白質を用いて、細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法について述べる。

上記スクリーニングの方法の 1 つは、F a s 依存的にアポトーシスが惹起される動物細胞株を用いてアポトーシスを誘導した際に、本発明の DNA の内在性の転写もしくは翻訳を調節することによりアポトーシスを抑制または促進する化合物あるいは蛋白質を選択することである。

特に、本発明の DNA の内在性の転写もしくは翻訳を促進することによりアポトーシスを抑制する化合物あるいは蛋白質は、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有効である。一方、本発明の DNA の内在性の転写もしくは翻訳を抑制することによりアポトーシスを促進する化合物あるいは蛋白質は、癌などの細胞の異常増殖に基く疾患の治療に有効である。

本発明の DNA を用いて細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法として、例えば、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA または配列番号 7 で表される塩基配列中の連続した 5 ~ 6 0 塩基と同じ配列を有する DNA を用いて、被験物質を細胞に作用させた後の配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA の内在性の転写量の

増減を検定することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

上記スクリーニングのもう 1 つの方法は、本発明の DNA を導入して本発明の蛋白質あるいは蛋白質の一部を構成するポリペプチドを生産するように形質転換した動物細胞に特異的に結合して細胞のアポトーシスを抑制する化合物あるいは蛋白質を選択することである。この際、形質転換していない細胞を対照として比較することで、特異的な化合物あるいは蛋白質の結合を検出することができる。このスクリーニングにより得られた薬剤も、動脈硬化を原因とする血管病の治療に有効である。

本発明の蛋白質を用いたスクリーニング方法として、例えば、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA を含む組換えウイルスベクターまたは配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA のセンス鎖と相同な配列からなる RNA を含む組換えウイルスベクターを用いて、細胞内に配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA を導入し、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を発現させ、該細胞に被験物質を暴露し、被験物質と該蛋白質とを接触させ、該蛋白質に特異的に結合し、該蛋白質の活性変化をもたらす薬剤を選択することにより、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

また、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA、または配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をコードする DNA をベクターに組み込んで得られる組換え体 DNA を、宿主細胞に導入して得られる形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて、培養物中の該蛋白質と被験物質とを接触させ、該蛋白質に特異的に結合し、該蛋白質の活性変化をもたらす薬剤を選択することにより、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

また、in vitro の系で、単離精製した配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質若しくは配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有す

る蛋白質の一部を構成するペプチドを用いて、被験物質と該蛋白質または該ペプチドとを接触させ、該蛋白質・ペプチドに特異的に結合し、該蛋白質の活性変化をもたらす薬剤を選択することにより、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法があげられる。

細胞内の配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA の転写量の増減を指標にアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする際には、配列番号 7 で表される塩基配列を有する DNA または配列番号 7 で表される塩基配列中の連続した 5 ～ 60 塩基と同じ配列を有する DNA をプローブ若しくはプライマーとして用いて、ノーザンハイブリダイゼーション法、in situ ハイブリダイゼーション法、RNase 保護法あるいは RT-PCR 法などにより該 DNA の転写量を解析することができる。

また、細胞内の配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の発現量を指標にアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする際には、配列番号 8 で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いた免疫学的検出法により該蛋白質の発現量を解析することができる。

上記スクリーニングにより取得された薬剤は、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤として利用できる。

尚、本発明の DNA は、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) を用いて、ずり応力応答性 DNA として取得されてきたものであるから、アポトーシスを調節する対象の細胞としては、ヒト初代血管内皮細胞およびヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (H U V E C) などの血管内皮細胞であることが望ましいが、アポトーシスは血管内皮細胞以外の生体のあらゆる細胞で普遍的にみられる現象であることから、対象となる細胞は、血管内皮細胞のみに限定されるものではない。

本発明の DNA を動物細胞中で発現させるためのベクター、および組

換えベクターの導入方法としては、既に述べた方法のいずれも用いることができる。

本発明の蛋白質の発現量の増減を抗体を用いて検定する免疫学的検出法については、すでに述べた方法のいずれも用いることができる。

アポトーシスの抑制または促進を検出するためのスクリーニング系に必要な宿主細胞としては、F a s 依存的にアポトーシスが誘導される動物細胞であればいずれも用いることができ、例えば浮遊系の J u r k a t [J. Exp. Med., 152, 1709-19 (1980)]、H P B - A L L [Int. J. Cancer, 21, 166-170 (1978)]、S K W 6 . 4 [Immunol. Lett., 7, 17-23 (1983)]、接着系の H e L a、A 6 7 3 [Arch. Biochem. Biophys., 230, 93-102 (1984)] 等があげられる。

上記細胞株に F a s 依存的な細胞死を誘導する物質として、例えば、抗ヒト F a s モノクローナル抗体 C H - 1 1 [J. Exp. Med., 169, 1747-1756 (1989)] があげられる。細胞死を誘導する方法として例えば、以下のような方法があげられる。浮遊細胞の場合、約 10^6 細胞 / m l になるように培地で希釈して動物細胞培養用の 24 穴プレート、あるいは 96 穴マイクロタイタープレート等に加える。ここに、抗ヒト F a s モノクローナル抗体を $1 \sim 500$ n g / m l の濃度になるように添加し、 37°C の CO_2 インキュベータ中で数時間から 2 日間、培養する。付着細胞の場合、あらかじめ細胞をプレートにまいておき、細胞死を誘導する際に、抗ヒト F a s モノクローナル抗体を含む培地に交換して 37°C の CO_2 インキュベータ中で培養を継続する。

アポトーシスの抑制または促進を検出するための方法として例えば、トリパンブルー染色法、ギムザ染色法等を用いて光学顕微鏡観察により検出する方法があげられる。また、接着細胞であればアポトーシスとともにプレートから細胞が剥がれて浮遊してくるため、染色することなく、より容易に判別できる。また、ヘキスト 33342、ヘキスト 33258、ヨウ化プロピジウムなどの蛍光色素を用い、蛍光顕微鏡観察により

検出する方法も知られている〔バイオマニュアルUPシリーズ 新アポトーシス実験法、第2版〕。また、アポトーシスの過程で活性化される *caspase* の活性を測定する方法〔J. Exp. Med., 183, 1957-1964 (1996)〕、あるいは生細胞中のミトコンドリア内脱水素酵素活性を測定するMTTアッセイ法〔J. Immunol. Methods, 16, 55-63 (1983)〕のような生化学的方法もあげられる。さらに、Annexin Vを用いて細胞膜の構造変化を検出する方法〔J. Exp. Med., 182, 1545-1556 (1995)〕、TUNEL法、Burton法〔バイオマニュアルUPシリーズ 新アポトーシス実験法、第2版〕などのDNA断片化に基づく検出法も知られている。

実施例

以下に実施例をあげて本発明を具体的に示すが、本発明はこれらの実施例に限定されないものとする。

実施例 1

ずり応力を負荷させたHUVECからのcDNAライブラリーの作製

(1) HUVECの培養

10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン(5,000単位/ml)・ストレプトマイシン(5mg/ml)溶液(Life Technologies社製)、0.003%のEndothelial Cell Growth Supplement(Becton Dickinson社製)、0.01%のヘパリン(和光純薬社製)、および0.14%の NaHCO_3 (Life Technologies社製)を含むF-12K培地(大日本製薬社製)を用い、5% CO_2 、37℃の条件で、HUVECの培養および継代を行った。HUVECはClonetics社から購入したものを用いた。

(2) HUVECへのずり応力負荷

10mlのPBS緩衝液に懸濁した0.2gのマイクロキャリア(C

y t o d e x 3 : Amersham Pharmacia Biotech 社製) を 5 0 m l の滅菌チューブに移し、室温で 1, 0 0 0 r p m、3 分間遠心分離後、上澄みを除き、F 1 2 K 培地を加えた。再度遠心分離して上澄みを除き、培地を加えて約 1 0 m l とした。

上記 (1) での培養で得られた H U V E C をトリプシン / E D T A で剥がし、約 2×10^6 個の H U V E C を 1 0 m l の培地に懸濁し、上述のマイクロキャリアと混合した。これを 2 0 0 m l 容のスピナーフラスコに移し、培地を 1 5 m l 加えて総容量を約 3 5 m l とした。5 0 ~ 6 0 r p m で 3 0 秒間攪拌し、その後 1 時間静置した。該攪拌、静置操作を 4 回繰り返すことにより H U V E C をマイクロキャリアに接着させた。1 6 0 r p m で一定時間攪拌することで、細胞にずり応力を負荷した。

(3) R N A の調製

上記 (2) の方法で、ずり応力を 0. 5 時間、1 時間、1. 5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、1 0 時間、2 0 時間負荷させた H U V E C を、それぞれ 1.6×10^7 ずつ調製した。これらの細胞から、チオシアン酸グアニジントリフルオロ酢酸セシウム法 [Methods in Enzymology, 154, 3 (1987)] により、全 R N A を調製した。ずり応力負荷時間の異なる、上記 9 種のサンプルについて、全 R N A 1 0 0 μ g ずつを混合し 9 0 0 μ g とした。全 R N A 9 0 0 μ g をオリゴ d T セルロースカラム (Collaborative Research 社製) に通過させることにより、ポリ (A) + R N A として m R N A 3 0. 9 μ g を取得した。

(4) c D N A ライブラリーの作製

上記 (3) で取得した m R N A 3. 0 μ g を用いて、リンカープライマー法 [「遺伝子ライブラリーの作製法」野島博編] に従い c D N A 合成、B a m H I アダプターの付加、N o t I による切断反応を行った。得られた 2 本鎖 c D N A を、プラスミドベクター p A P 3 n e o [Genes to Cells, 3, 459 (1998)] の B g l I I / N o t I 間にライゲーションすることにより、c D N A の 5' 端が常にベクターの B g l I I サ

イト側にあるようにした。得られたライゲーション反応液を用い、該プラスミドを大腸菌MC1061A〔モレキュラー・クローニング 第2版〕にエレクトロポレーション法により導入し、cDNAライブラリーを作製した。

実施例 2

サブトラクシオンライブラリーの作製

(1) 一本鎖DNAの調製

実施例1においてMC1061A内で増幅させて得られたcDNAライブラリーのプラスミド2 μ gを、エレクトロポレーション法により大腸菌XL1-Blue MRF' (Stratagene 社製) に導入した。4.5 mlのSOC培地〔モレキュラー・クローニング 第2版〕中、37 $^{\circ}$ Cで1時間激しく振とう培養した後、培養液全てを、50 μ g/mlのアンピシリンを含むLB培地〔モレキュラー・クローニング 第2版〕5.5 mlに加えた。37 $^{\circ}$ Cで5時間激しく振とう培養した後、培養液5 mlをアンピシリンを含む45 mlの2 \cdot YT培地〔モレキュラー・クローニング 第2版〕に植菌し、ここに 1×10^{11} p f uのヘルパーファージR408〔Gene, 45, 333 (1986)〕を加えた。37 $^{\circ}$ Cで12時間激しく振とう培養した後、培養液を滅菌チューブに移し、4 $^{\circ}$ Cで10,000 rpm、10分間遠心分離して大腸菌を沈殿させた。ファージを含む上澄みを新しい滅菌チューブに移し、再度遠心分離した。上澄みを孔径0.22 μ mの滅菌フィルター (Millipore 社製) に通し、大腸菌を完全に除いた。25 mlのファージ液あたり、10 \cdot DNaase緩衝液[100 mM Tris-HCl (pH 7.5)、100 mM MgCl₂] 2.5 ml、20単位/ μ lのDNaase I (ニッポンジーン社製) 1 μ lを添加し、37 $^{\circ}$ Cで30分間反応させた。ここに1/4容の20%ポリエチレングリコール (分子量6,000) / 2.5 M NaClを加えてよく混合し、室温に20分間静置した。4 $^{\circ}$ Cで10,000 rpm

m、10分間遠心分離し、上澄みを完全に除いた。得られたファージの沈殿を、400 μ lのTE[10mM Tris-HCl(pH 8.0)、1mM EDTA(pH 8.0)]に溶解し、25mg/mlのProteinase Kを25 μ l、10% SDSを4 μ l加えて42°Cで1時間反応させた。フェノール処理、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行った。得られたファージ1本鎖DNAの沈殿は、30 μ lのTEに溶解させた。

(2) RNAのビオチン化

ずり応力を負荷していない、即ちマイクロキャリアに接着させただけのHUVECから、実施例1と同様の方法によりポリ(A)⁺RNAを調製した。このRNA 30 μ gに蒸留水を加えて20 μ lとし、ここに1 μ g/ μ lのPHOTOPROBE biotin (Vector Laboratories 社製) 30 μ lを暗所で加えた。チューブの蓋を開けて氷上に置き、約10cmの高さから水銀ランプを20分間照射してビオチン化を行った後、50 μ lの100mM Tris-HCl(pH 9.5)/1mM EDTA(pH 8.0)を加えた。ここに100 μ lの水飽和ブタノールを加え、激しく攪拌した。4°Cで14,000rpm、5分間遠心分離後、上層のブタノール層を除いた。この操作をあと2回繰り返した。水層に100 μ lのクロロホルムを加えて激しく攪拌し、4°Cで14,000rpm、5分間遠心分離後、水層を新しいチューブに移した。この操作を再度繰り返した後、エタノール沈殿を行った。回収されたRNAの沈殿を20 μ lの蒸留水に溶解させ、ビオチン化の操作を繰り返した。ビオチン化したRNAは、ハイブリダイゼーションまでエタノール沈殿の状態での-80°Cに保存した。

(3) 1本鎖DNAとRNAのハイブリダイゼーション

(2)で調製したビオチン化RNA 20 μ gを4°C、14,000rpm、15分間の遠心分離で回収し、8 μ lの蒸留水に溶解した。ここに、2×反応用緩衝液[80%ホルムアミド、100mM HEPES

(pH 7.5)、2 mM EDTA (pH 8.0)、0.2% SDS] 12.5 μ l、2.5 M NaClを2.5 μ l、1 μ g/ μ lのポリ(A) (Amersham Pharmacia Biotech 社製)を1 μ l、および(1)で調製した、ずり応力を負荷したHUV EC由来のcDNAライブラリーの1本鎖DNAを1 μ l (0.5 μ g/ μ l)加え、総容量を25 μ lとした。65℃で10分間加熱した後、速やかに42℃のヒートブロックに移した。2晩、42℃で保温して、ハイブリダイゼーションを行った。

(4) サブトラクション、再ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーションの終了した反応液に400 μ lの緩衝液[500 mM NaCl、50 mM HEPES (pH 7.5)、2 mM EDTA (pH 8.0)]を加え、ここに2 μ g/ μ lのストレプトアビジン (Life Technologies 社製) 5 μ lを加えて混合した。室温に5分間置いた後、フェノール・クロロホルム処理を行った。水層を新しいチューブに移し、新たに5 μ lのストレプトアビジンを加えた。室温に5分間置いた後、フェノール・クロロホルム処理を2回、クロロホルム処理を1回行うことで、サブトラクションを行った。水層をミリポアフィルターUFCP3TK50 (Millipore 社製)の上室にのせ、溶液が全て下室に流れ落ちるまで4℃、10,000 rpmで遠心分離した。下室の溶液を除き、上室に300 μ lのTEを加え遠心分離することでフィルターを洗浄した。この操作を繰り返した後、フィルターに捕獲された1本鎖DNAを30 μ lの1/10 TEで回収した。これを真空乾燥させ、蒸留水を加えて9 μ lとした。(2)で調製したビオチン化RNA 10 μ gをエタノール沈殿させた後遠心分離して回収し、沈殿に上記1本鎖DNA溶液9 μ lを加えた。ここに12.5 μ lの2×反应用緩衝液、2.5 μ lの2.5 M NaCl、1 μ lのポリ(A)を加え、(3)と同様にして2回目のハイブリダイゼーションを行った後、上述した方法でサブトラクションを行った。以下、同様に1本鎖DNAを回収し、

10 μ g のビオチン化RNAとハイブリダイズさせて3回目のサブトラクションを、5 μ g のビオチン化RNAを用い4回目のサブトラクションを行った。

(5) 2本鎖DNAの合成、大腸菌への導入

上記のように4回連続してサブトラクションを行った後、得られた1本鎖DNAを30 μ lの1/10 TEに回収した。このうち15 μ lに、蒸留水14 μ l、2 μ g/ μ lの配列番号159記載の塩基配列を有するプライマー伸長用プライマー1 μ lを加え、65℃で10分間加熱した。室温に5分間置いてプライマーを1本鎖DNAにアニーリングさせた後、10×反応緩衝液(BcaBEST Dideoxy Sequencing Kitに添付のもの、宝酒造社製)5 μ l、1 mM dNTP混合液10 μ l、3 μ g/ μ lの1本鎖DNA結合タンパク質(USB社製)0.5 μ l、2単位/ μ lのBcaBEST DNA polymerase(宝酒造社製)2 μ l、蒸留水2.5 μ lを加えた。65℃で1時間反応させ、2本鎖DNAを合成した。該反応液に50 μ lの蒸留水を加え、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理を行った。ミリポアフィルターUFCP3TK50を用いて溶液を濃縮し、最終的に20 μ lのTEで2本鎖DNAを溶解した。このうち1/5量を用い、大腸菌MC1061Aにエレクトロポレーション法により該2本鎖DNAを導入した。

(6) リバースサブトラクション

(5)において得られた2本鎖DNAを導入した大腸菌MC1061Aを培養し、該大腸菌からプラスミドDNAを調製した。これを(1)の場合と同様にして大腸菌XL1-Blue MRF'に導入し、1本鎖DNAを調製した。ずり応力を負荷したHUVEC由来のmRNA2 μ gを(2)の方法にしたがってビオチン化し、上述の1本鎖DNA2 μ gと混合した。ここに2×反应用緩衝液12.5 μ l、2.5 M NaClを2.5 μ l、1 μ g/ μ lのポリ(A)を1 μ l、および蒸留水を加え、総容量を25 μ lとした。(3)の場合と同様、42℃で2晩、

ハイブリダイゼーションを行った。400 μ l の緩衝液〔500 mM NaCl、50 mM HEPES (pH 7.5)、2 mM EDTA (pH 8.0)〕を加え、ここに2 μ g/ μ l のストレプトアビジン7 μ l を加えて混合した。室温に5分間置いた後、フェノール・クロロホルムを加え、激しく混合した。室温で14,000 rpm、7分間遠心分離後、水層を除いた。ここに新たに400 μ l のTEを加えて激しく混合し、室温で14,000 rpm、7分間遠心分離後、水層を除いた。この操作をあと2回繰り返すことで、ビオチン化RNAとハイブリダイズしなかった1本鎖DNAを除去した。400 μ l のTEを加え、混合はせずにチューブの蓋を開けた状態で95°C、5分間加熱した。その後、氷上に5分間置いて変性させることで、フェノール・クロロホルム層にあった、ビオチン化RNAとハイブリダイズしていた1本鎖DNAをビオチン化RNAから外した。激しく混合して室温で14,000 rpm、7分間遠心分離後、水層を新しいチューブに移した。再度フェノール・クロロホルム処理を行った後、クロロホルム処理を行った。1本鎖DNAを含む水層をミリポアフィルターUFCP3TK50を用いて濃縮し、最終的に30 μ l の1/10 TEで1本鎖DNAを回収した。このうち15 μ l を真空乾燥させ、蒸留水を加えて9 μ l とした。ずり応力を負荷していないHUV EC由来のmRNA 5 μ g をビオチン化し、エタノール沈殿により回収し、沈殿に上記1本鎖DNA溶液9 μ l を加えた。ここに12.5 μ l の2・反応用緩衝液、2.5 μ l の2.5 M NaCl、1 μ l のポリ(A)を加え、(3)、(4)と同様にして通常のサブトラクションを行った。

即ち、4回連続してサブトラクションを行い、リバーサブトラクションを1回、さらに通常のサブトラクションを1回行うことで、HUV ECにおいてずり応力負荷に伴い発現上昇する遺伝子が濃縮されたサブトラクションライブラリーを作製した。

実施例 3

ノーザンハイブリダイゼーションによる発現変動クローンの取得

実施例 2 で得られたサブトラクションライブラリー中に含まれる、ずり応力依存的に発現上昇するクローンを選択するため、ノーザンハイブリダイゼーションを行った。

(1) RNA のメンブレンへの転写

ずり応力を負荷した H U V E C、あるいは負荷しない H U V E C から実施例 1 と同様の方法により得られた全 RNA 4 μ g に、それぞれ蒸留水を加え 1.8 μ l とした。ここに 10 \times M O P S 緩衝液〔80 mM 酢酸ナトリウム、197 mM M O P S、10 mM E D T A (pH 8.0)〕0.8 μ l、35%ホルムアルデヒド溶液(ナカライテスク社製)1.4 μ l、脱イオン化ホルムアミド 4 μ l を加えた。65℃で15分間加熱した後、氷上に5分間置いて急冷し、全量を 1 \times M O P S / 2%ホルムアルデヒド / 1%アガロースゲルで電気泳動した。泳動終了後、ゲルを蒸留水で20分間ずつ3回洗うことによりゲルからホルムアルデヒドを除いた。20 \times S S C〔3M NaCl、0.3M クエン酸ナトリウム〕に30分間浸した後、20 \times S S C を用いたキャピラリートランスファー法により、ゲル中の RNA をナイロンメンブレン B i o d y n e A (Pall BioSupport 社製)に転写した。転写終了後、メンブレンを 80℃で2時間置くことにより、RNA をメンブレンに固定した。

(2) プローブのラベル化

実施例 2 で得られたサブトラクションライブラリー中、挿入 DNA 断片が 0.4 kb 以上であるクローンについて、プラスミドを S m a I と N o t I で切断し、挿入 DNA 断片を切り出した。断片の精製には QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 社製)を用い、方法はキットに添付のマニュアルに従った。精製した DNA 断片 50 ng 程度を鋳型とし、Random Primer DNA Labeling Kit Ver.2 (宝酒造社製)、および [α - 32 P]d C T P (110 TBq / mmol ; Amersham Pharmacia

Biotech 社製)を用いて該DNA断片をラベルし、プローブとして用いた。方法はキットに添付のマニュアルに従った。

(3) ハイブリダイゼーション、オートラジオグラフィー

(1) で作製したメンブレンをハイブリバッグに入れ、直前に調製したハイブリダイゼーション液 [50%ホルムアミド、5×Denhardt's、5×SSC、0.1%SDS、変性サケDNA (0.1mg/ml)] を加えた。42℃で2時間以上保温し、プレハイブリダイゼーションを行った。(2)で調製したプローブを95℃で5分間加熱後、急冷し、変性させた。これをハイブリダイゼーション液と混合し、プレハイブリダイゼーションの終了したメンブレンに加えた。42℃で24時間以上保温し、ハイブリダイゼーションを行った。メンブレンをハイブリバッグから取り出し、2×SSC/0.1%SDS中、室温で10分間ゆっくりと振とうしてハイブリダイゼーション液をできるだけ除いた。次に0.15×SSC/0.1%SDS中、42℃で30分間ずつ2回洗浄した。洗浄操作の終了したメンブレンをX線フィルムに感光させ、オートラジオグラフィーを行った。全部で1026個のクローンの各々をA4RS-1~A4RS-1026と名付け、各々のクローンについてノーザンハイブリダイゼーションを行い、107個のずり応力依存的に発現が上昇するクローンを得た。

実施例 4

発現変動クローンの同定

(1) 塩基配列の決定

実施例 3 においてずり応力負荷により発現が上昇することが確認されたクローンに関して、377 DNA シークエンサー (Perkin Elmer 社製) を用いて塩基配列の決定を行なった。塩基配列の決定は、Perkin Elmer 社のダイプライマーサイクルシークエンシングキットを用いた。方法はキットに添付のマニュアルに従った。得られた塩基配列をデ

ータベース G e n B a n k と比較することで、発現変動クローンの同定を行った。その結果、107個のクローンは88種類の遺伝子に分類された。88種類の中には、血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現誘導されることが報告されている5種類の遺伝子、endothelin-1、monocyte chemotactic protein-1、heparin-binding EGF-like growth factor、thrombomodulin、transforming growth factor- β をコードする遺伝子が含まれていた。したがって、血管内皮細胞においてずり応力刺激により発現誘導されることがこれまで報告されていない83種類の遺伝子を同定することができた。これらのうち、既知遺伝子は55種類であり、28種類は新規遺伝子であった。公知の配列中に一致する完全長 c D N A が存在せず expressed sequence tag (E S T) とのみ一致するもの、あるいは公知の配列中に一致する配列が全くないもの、即ち新規遺伝子に関しては、相当する U n i G e n e に含まれる E S T を全て連結させ、出来るだけ長い配列をコンピュータ上で作製した。新規遺伝子中8種類については、後述する実施例5において λ ファージベクターで作製した c D N A ライブラリーから完全長 c D N A をクローン化した。

(2) ずり応力依存的発現上昇を示す既知遺伝子

A 4 R S - 0 1 6 の塩基配列を決定したところ、これは thioredoxin reductase の配列 [Accession: X91247] (配列番号1) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号2に示した。thioredoxin reductase は、N A D P H を用い thioredoxin を還元する酵素であり、細胞内抗酸化制御、シグナル伝達、N O 産生など、様々な生理的反応に関与する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン1と図3のレーン1に示した。

A 4 R S - 0 2 6 の塩基配列を決定したところ、これは lipopolysaccharide-induced protein gene の配列 [Accession: Q51544] (配列番号3) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号4に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、他

の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、機能も未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン2に示した。

A 4 R S - 0 4 0 の塩基配列を決定したところ、これは spliceosome-associated protein(SAP145)の配列 [Accession: U41371] (配列番号 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 6 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン3に示した。

A 4 R S - 0 4 1 の塩基配列を決定したところ、これは human proline-rich membrane protein(PRMP)の配列 [Accession: V50494] (配列番号 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 8 に示した。PRMPは配列のみデータベースに登録されておりその機能は不明であるが、ラット neural membrane protein 35(NMP35) [Molecular and Cellular Neuroscience, 11, 260 (1998)]、NMDA受容体のグルタミン酸結合サブユニット [Accession: W62612] と顕著な相同性を示す。NMP35は、その機能は明らかにされていないが、NMDA受容体のグルタミン酸結合サブユニットと同様、脳特異的に発現しており、アミノ酸配列から推定される親水性の解析から膜蛋白質と推定されている。PRMPもまた、極めて疎水性が高いことから、膜蛋白質として機能する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン4と図3のレーン2に示した。

A 4 R S - 0 6 3 の塩基配列を決定したところ、これは puromycin-sensitive aminopeptidase の配列 [Accession: AJ132583] (配列番号 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 10 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン5と図3のレーン3に示した。

A 4 R S - 0 9 6 の塩基配列を決定したところ、これは human secreted protein gene 125 clone HSPAG15 の配列 [Accession: V59635]

(配列番号 11) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 12 に示した。この遺伝子は配列のみバンクに登録されており、その機能は未知である。この遺伝子がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 6 と図 3 のレーン 4 に示した。

A 4 R S - 1 1 6 の塩基配列を決定したところ、これは lamin C の配列 [Accession: M13451] (配列番号 13) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 14 に示した。lamin C は、核膜の裏打ち蛋白質であり、細胞骨格形成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 7、図 3 のレーン 5 に示した。

A 4 R S - 1 2 6 の塩基配列を決定したところ、これは cytokine-response gene CR8 の配列 [Accession: T43383] (配列番号 15) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 16 に示した。cytokine-response gene CR8 は、別名 DEC1 ともいい、basic helix-loop-helix モチーフを有する転写因子である。特に、神経分化に関与する HES ファミリーの転写因子群と相同性が高い。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 8 に示した。

A 4 R S - 1 3 1 の塩基配列を決定したところ、これは human enhancer of filamentation (HEF1) の配列 [Accession: L43821] (配列番号 17) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 18 に示した。HEF1 は、SH3 ドメインを有し FAK と結合する活性を持つ、細胞骨格制御に関与するシグナル伝達分子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 9 に示した。

A 4 R S - 1 4 8 の塩基配列を決定したところ、これは interferon-induced 15-kDa protein gene の配列 [Accession: M21786] (配列番号 19) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 20 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、他の既

知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、機能も未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン10に示した。

A 4 R S - 1 5 4 の塩基配列を決定したところ、これはLDL受容体の配列 [Accession: N60388] (配列番号21) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号22に示した。LDL受容体は、動脈硬化病変形成の原因のひとつであるLDLを内皮下に取り込む。培養ウシ大動脈内皮細胞にずり応力を負荷することで、LDL受容体を介したLDLの結合、取り込みが増加することが報告されている [Circulation, 76, 648 (1987)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン11に示した。

A 4 R S - 1 7 4 の塩基配列を決定したところ、これは peripheral myelin protein(PMP)-22 の配列 [Accession: Q32869] (配列番号23) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号24に示した。PMP-22は末梢神経系に存在するミエリンの構成因子であり、4つの膜貫通ドメインを有する膜タンパク質である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン12に示した。

A 4 R S - 1 7 5 の塩基配列を決定したところ、これはチロシンキナーゼ (tyrosine kinase) 受容体 U F O / A r k の配列 [Accession: S65125] (配列番号25) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号26に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン13に示した。

A 4 R S - 1 9 4 の塩基配列を決定したところ、これは calcium-ATPase HK2 の配列 [Accession: M23115] (配列番号27) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号28に示した。calcium-ATPase HK2は、細胞内の小胞体膜に存在する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン14に示した。

A 4 R S - 1 9 7 の塩基配列を決定したところ、これは human arginine-rich protein の配列 [Accession: M83751] (配列番号29)

と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 30 に示した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、その機能は未知であるが、原癌遺伝子の一種である可能性が示唆される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 15 に示した。

A4RS-260 の塩基配列を決定したところ、これは K1AA0025 の配列 [Accession: D14695] (配列番号 31) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 32 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さず、機能も未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 16、図 3 のレーン 6 に示した。

A4RS-271 の塩基配列を決定したところ、これは human high-mobility group phosphoprotein isoform 1-C(HMGI-C) の配列 [Accession: U28749] (配列番号 33) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 34 に示した。HMG1-C はその構造から転写因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 17、図 3 のレーン 7 に示した。

A4RS-307 の塩基配列を決定したところ、これは PRAD1 の配列 [Accession: X59798] (配列番号 35) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 36 に示した。PRAD1 は cyclin ファミリーの一つで cyclin D1 とも呼ばれる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 18、図 3 のレーン 8 に示した。

A4RS-355 の塩基配列を決定したところ、これは K1AA0964 の配列 [Accession: AB023181] (配列番号 37) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 38 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、ラット PSD-95/SAP90-associated protein-4(SAPAP-4)のヒトオースログと判断される。SAPAP-4 は

膜に存在し、NMDA受容体のクラスタリングに関与すると考えられている。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン19に示した。

A4RS-389の塩基配列を決定したところ、これは *lamin A* の配列 [Accession: M13452] (配列番号39) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号40に示した。*lamin A* は、核膜の裏打ち蛋白質であり、細胞骨格形成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のパネル20、図3のパネル9に示した。

A4RS-391の塩基配列を決定したところ、これは *non-muscle alpha actinin* の配列 [Accession: U48734] (配列番号41) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号42に示した。*alpha actinin* は、細胞骨格形成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン21、図3のレーン10に示した。

A4RS-423の塩基配列を決定したところ、これは *gamma-filamin* の配列 [Accession: AF089841] (配列番号43) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号44に示した。*gamma-filamin* は *actin filament crosslinking protein* であり、*rac*、*rho* などの低分子量GTP結合タンパク質と結合することで *filopodia* 形成に関与する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図1のレーン22に示した。

A4RS-431の塩基配列を決定したところ、これは *growth factor inducible immediate early gene product CYR61* の配列 [Accession: U62015] (配列番号45) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号46に示した。*CYR61* は、別名 *gig1*、*monocyte mature differentiation factor*、*connective tissue growth factor-2* とも呼ばれ、アミノ末端にシグナル配列を有する分泌因子である。ずり

応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 2 3 に示した。

A 4 R S - 4 5 3 の塩基配列を決定したところ、これは nuclear factor of activated T cells (N F - A T c) の配列 [Accession: U08015] (配列番号 4 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 4 8 に示した。N F - A T c は転写因子の構成因子のひとつである。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 2 4 に示した。

A 4 R S - 4 9 2 の塩基配列を決定したところ、これは G L I Kruppel-related protein の配列 [Accession: M77698] (配列番号 4 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 5 0 に示した。G L I - Kruppel related protein は、別名 Y Y 1 と呼ばれ、抑制的に機能する転写因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 2 5 に示した。

A 4 R S - 5 0 7 の塩基配列を決定したところ、これは human mRNA homologous to the p64 bovine chloride channel の配列 [Accession: Y12696] (配列番号 5 1) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 5 2 に示した。この遺伝子は配列のみが報告されており、機能は明らかでない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 2 6 に示した。

A 4 R S - 5 1 4 の塩基配列を決定したところ、これは K I A A 0 0 8 0 の配列 [Accession: D38522] (配列番号 5 3) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 5 4 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は、膜タンパク質であるラット synaptotagmin XI のヒトオーソログと判断される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 2 7 に示した。

A 4 R S - 5 2 3 の塩基配列を決定したところ、これは nicotinamide N-methyltransferase の配列 [Accession: U08021] (配列番号 5 5)

と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 56 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 28 に示した。

A4RS-544 の塩基配列を決定したところ、これは *H.sapiens* mRNA for surface glycoprotein の配列 [Accession: Z50022] (配列番号 57) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 58 に示した。この遺伝子がコードするタンパク質は I 型の膜タンパク質である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 29 に示した。

A4RS-547 の塩基配列を決定したところ、これは *early growth response gene alpha*(EGR-*alpha*) の配列 [Accession: S81439] (配列番号 59) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 60 に示した。EGR-*alpha* は転写因子であり、そのホモログの EGR-1 は内皮細胞においてずり応力により活性化することが報告されている [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 17, 2280, (1997)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 30 に示した。

A4RS-557 の塩基配列を決定したところ、これは SF2p33 の配列 [Accession: M69040] (配列番号 61) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 62 に示した。SF2p33 は核内因子であり、pre-mRNA のスプライシングに必須である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 31 に示した。

A4RS-577 の塩基配列を決定したところ、これは p66 shc の配列 [Accession: U73377] (配列番号 63) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 64 に示した。shc はチロシンキナーゼからの刺激を ras へ伝達する、シグナル伝達分子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 32

に示した。

A 4 R S - 5 8 8 の塩基配列を決定したところ、これは lysosomal acid lipase (L A L) の配列 [Accession: M74775] (配列番号 6 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 6 6 に示した。L A L は別名 cholesteryl esterase で、細胞内に取り込まれた cholesteryl ester を加水分解する酵素である。この遺伝子が欠損すると cholesteryl ester storage disease となり動脈硬化の原因となる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 3 に示した。

A 4 R S - 6 0 2 の塩基配列を決定したところ、これは N^G, N^G -dimethylarginine dimethylaminohydrolase (D D A H) の配列 [Accession: AB001915] (配列番号 6 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 6 8 に示した。D D A H は N^G -mono-methyl-L-arginine (M M A) と N^G, N^G -dimethyl-L-arginine (D M A) を c i t r u l l i n に加水分解する。M M A と D M A は N O 合成酵素の基質アナログであることから、N O の合成を阻害する。即ち、D D A H は N O 合成を間接的に誘導する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 4、図 3 のレーン 1 1 に示した。

A 4 R S - 6 0 8 の塩基配列を決定したところ、これは serum deprivation response (S D P R) の配列 [Accession: AF085481] (配列番号 6 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 0 に示した。ヒト S D P R は配列が登録されているのみであるが、マウスオーソログである s d r は、N I H 3 T 3 において血清飢餓により誘導発現することが報告されている。しかし、その機能は未知である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 5 に示した。

A 4 R S - 6 1 2 の塩基配列を決定したところ、これは regulator of G protein signaling (R G S 3) の配列 [Accession: U27655] (配列

番号 7 1) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 2 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 パネル 3 6 に示した。

A 4 R S - 6 2 5 の塩基配列を決定したところ、これは cytokine-inducible nuclear protein C - 1 9 3 の配列 [Accession: X83703] (配列番号 7 3) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 4 に示した。この遺伝子は内皮細胞において T N F - α 、L P S などの炎症刺激に伴って発現する。この遺伝子がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さないが、核内因子であることは証明されている。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 7 に示した。

A 4 R S - 6 6 6 の塩基配列を決定したところ、これは laminin B1 chain の配列 [Accession: M61916] (配列番号 7 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 6 に示した。laminin B1 chain は糖タンパク質であり、細胞外マトリクス的一种である。ウシ動脈内皮細胞において、ずり応力負荷による laminin タンパク質の増加が報告されている [Laboratory Investigation, 73, 565 (1995)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 8 に示した。

A 4 R S - 6 6 8 の塩基配列を決定したところ、これは m a t r i x G l a p r o t e i n (M G P) の配列 [Accession: M58549] (配列番号 7 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 7 8 に示した。M G P は細胞外マトリクス的一种であり、この遺伝子のノックアウトマウスは動脈と軟骨での石灰化が生じ致死になることが報告されている [Nature, 386, 78 (1997)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 3 9 に示した。

A 4 R S - 6 7 4 の塩基配列を決定したところ、これは P T X 3 (配列番号 7 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列

番号 80 に示した。PTX3 は p e n t r a x i n ファミリーの一であり、アミノ末端にシグナル配列を有する分泌因子である。血管内皮細胞、単球において、IL-1 や TNF- α などの炎症性刺激により発現することが報告されている。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 40 に示した。

A4RS-682 の塩基配列を決定したところ、これは connective tissue growth factor の配列 [Accession: X78947] (配列番号 81) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 82 に示した。connective tissue growth factor は、アミノ末端側にシグナル配列を有する分泌因子であり、発達した動脈硬化巣での発現が報告されている [Circulation, 95, 831 (1997)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 1 のレーン 41 に示した。

A4RS-751 の塩基配列を決定したところ、これは FLI-1 の配列 [Accession: Q50644] (配列番号 83) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 84 に示した。FLI-1 は、ERGB と呼ばれ、ETS ファミリーに属する転写因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 42 に示した。

A4RS-781 の塩基配列を決定したところ、これは HLA-E の配列 [Accession: X56841] (配列番号 85) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 86 に示した。HLA-E は MHC class I タンパク質の一種である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 43 に示した。

A4RS-784 の塩基配列を決定したところ、これは plasminogen activator inhibitor(PAI)の配列 [Accession: M16006] (配列番号 87) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 88 に示した。PAI は、plasminogen activator と拮抗的に働く。ずり応力負荷によりその発現が減少するという報告がある [Blood, 87, 2314

(1996))。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン44、図3のレーン12に示した。

A4RS-817の塩基配列を決定したところ、これは keratin 18の配列 [Accession: M26326] (配列番号89)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号90に示した。keratin 18は中間フィラメントの一種である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン45に示した。

A4RS-818の塩基配列を決定したところ、これは human secreted protein gene 5 clone HELDY41の配列 [Accession: V34315] (配列番号91)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号92に示した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列は、human hedgehog interacting protein [Accession: W56538]の部分配列と一致している。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン46に示した。

A4RS-914の塩基配列を決定したところ、これは monocyte-derived neutrophil-activating protein (MONAP)の配列 [Accession: M26383] (配列番号93)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号94に示した。MONAPは別名 interleukin 8(IL-8)であり、動脈硬化の発症との関連性が強く示唆されている。実際に動脈硬化プラークのマクロファージにおいてmRNAレベル、タンパク質レベルでの強い発現が報告されている [Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol., 16, 1007 (1996)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン47に示した。

A4RS-929の塩基配列を決定したところ、これは MUC18 glycoproteinの配列 [Accession: M28882] (配列番号95)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号96に示した。MUC18はMel-CAM、あるいはCD146とも呼ばれ、免疫グロブリン様ドメインを有する細胞接着因子である。ずり応力依存的発現上

昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン48に示した。

A4RS-935の塩基配列を決定したところ、これは nuclear speckle-type protein(SPOP)の配列 [Accession: AJ000644] (配列番号97)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号98に示した。SPOPはスプライシング因子と相互作用すると考えられる核内因子である。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン49に示した。

A4RS-938の塩基配列を決定したところ、これは thrombospondin(TSP)の配列 [Accession: X14787] (配列番号99)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号100に示した。TSPは細胞外マトリクスとして機能する糖タンパク質であり、癌化、血管新生を阻害する作用を有する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン50に示した。

A4RS-939の塩基配列を決定したところ、これは caveolin の配列 [Accession: Z18951] (配列番号101)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号102に示した。caveolinは細胞膜に存在する caveolae の主要構成因子であり、nitric oxide(NO)synthase と相互作用することでNO産生制御に関与することが報告されている [J. Biol. Chem., 273, 34724(1998)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン51に示した。

A4RS-945の塩基配列を決定したところ、これは human BENE mRNA の配列 [Accession: U17077] (配列番号103)と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号104に示した。BENEはT cell surface glycoprotein MALと相同性を有する膜タンパク質である。内皮細胞において、酸化リポタンパク質の構成因子である lysophosphatidyl choline(lysoPC)により発現上昇することから、動脈硬化との関連性が示唆されている [J. Biochemistry, 123, 1119 (1998)]。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2の

レーン 5 2 に示した。

A 4 R S - 9 4 7 の塩基配列を決定したところ、これは 1,4-alpha-glucan branching enzyme の配列 [Accession: L07956] (配列番号 1 0 5) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 0 6 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 3 に示した。

A 4 R S - 9 4 8 の塩基配列を決定したところ、これは ferritin H の配列 [Accession: M11146] (配列番号 1 0 7) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 0 8 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 4 に示した。

A 4 R S - 9 4 9 の塩基配列を決定したところ、これは human PAST(HPAST)の配列 [Accession: AF001434] (配列番号 1 0 9) と一致した。この遺伝子がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 0 に示した。HPASTは、ハエ由来の糖タンパク質である PAST-1 と相同性を有する。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 5 に示した。

(3) ずり応力依存的発現上昇を示す部分長新規遺伝子

A 4 R S - 0 1 1 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.71475 に含まれる EST 群と一致した。一致する EST を連結することで、配列番号 1 1 1 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 2 に示した。この配列がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 6 に示した。

A 4 R S - 1 1 5 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.3742 に含まれる EST 群と一致した。一致する EST を連結することで、配列番号 1 1 3 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 4 に示した。この遺伝子はラット

S E C 6 1 [Accession: M96630] と非常に高い相同性を示し、ヒトのオーソログと考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 7、図 3 のレーン 1 3 に示した。

A 4 R S - 1 4 3 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.5307 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 1 5 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 8、図 3 のレーン 1 4 に示した。

A 4 R S - 1 7 1 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 1 6 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 5 9 に示した。

A 4 R S - 1 9 3 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.112157 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 1 7 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 1 8 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 0、図 3 のレーン 1 5 に示した。

A 4 R S - 2 8 0 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.109017 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 1 9 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 0 に示した。この遺伝子はヒト ras-like protein TC10 [Accession: M31470] と 8 7 % の高い相同性を示し、新規ヒト低分子量 G T P 結合タンパク質と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 1、図 3 のレーン 1

6 に示した。

A 4 R S - 4 0 2 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.181077 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 1 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 2 に示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 2、図 3 のレーン 1 7 に示した。

A 4 R S - 5 3 3 の塩基配列を決定したところ、これは E S T クローン、R07925、T86046 と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 3 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 4 に示した。この配列がコードするアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 3 に示した。

A 4 R S - 6 0 4 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.34160 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 5 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 6 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 4、図 4 のレーン 1 8 に示した。

A 4 R S - 6 1 5 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.193974 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 7 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 2 8 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と有意な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 5 に示した。

A 4 R S - 6 1 9 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene

Hs.14512 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 2 9 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 6 に示した。

A 4 R S - 6 2 6 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 3 0 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 7、図 4 のレーン 1 9 に示した。

A 4 R S - 6 7 6 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.8881 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 1 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 8 に示した。

A 4 R S - 6 7 9 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 3 2 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 6 9 に示した。

A 4 R S - 7 3 7 の塩基配列を決定したところ、これと完全一致する配列はデータバンク中に存在しなかった。塩基配列を配列番号 1 3 3 に示した。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 0 に示した。

A 4 R S - 7 8 0 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.34489 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結するこ

とで、配列番号 1 3 4 に示した配列を得ることができた。この配列中には 5 0 アミノ酸以上から成る O R F が存在せず、非翻訳領域と考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 1 に示した。

A 4 R S - 8 2 6 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.7348 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 5 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 3 6 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 2 に示した。

A 4 R S - 9 1 6 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.105695 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 7 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 3 8 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 3、図 4 のレーン 2 0 に示した。

A 4 R S - 9 3 3 の塩基配列を決定したところ、これは E S T クローン AI391599 と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 3 9 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 4 0 に示した。この配列がコードするタンパク質は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 4 に示した。

A 4 R S - 9 4 3 の塩基配列を決定したところ、これは UniGene Hs.186838 に含まれる E S T 群と一致した。一致する E S T を連結することで、配列番号 1 4 1 に示した配列を得ることができた。この配列がコードするアミノ酸配列を配列番号 1 4 2 に示した。この配列がコード

するアミノ酸配列は zinc finger モチーフを有し、トリ由来 zinc finger 5 protein [Accession: U51640] 67% の相同性を示した。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のレーン75に示した。

実施例5

完全長 cDNA のクローニング

実施例3において取得した、ずり応力依存的に発現上昇する新規DNAは、ほとんどの場合、そのインサートの長さがノーザンブロットティングで検出される mRNA の大きさより顕著に短かった。即ち、サブトラクションライブラリーから得られたクローンは、全長 cDNA ではなく部分 cDNA 断片であると判断された。そこで、新規DNAのうち8種類について、それらの全長 cDNA を cDNA ライブラリーから取得し直した。

(1) λ ファージベクターを用いた cDNA ライブラリーの作製

実施例1において取得した H U V E C 由来ポリ(A)⁺RNA 4.8 μ g に、オリゴ(dT)-XhoI プライマー(配列番号160) 3.2 μ g を加え、蒸留水を加えて 6.8 μ l とした。70°C で10分間加熱後、氷上に移し急冷した。該溶液に、5×逆転写酵素反応用緩衝液(酵素に添付されていたもの) 4 μ l、100 mM DTT を 2 μ l、dNTP 混合液[10 mM dATP、10 mM dGTP、10 mM dTTP、5 mM 5-methyl dCTP] を 1.2 μ l、トレーサーとして [α -³²P]dATP (110 TBq/mmol; Amersham Pharmacia Biotech 社製) 1 μ l を氷上で添加した。37°C で2分間保温後、逆転写酵素 Superscript II RNaseH⁻ Reverse transcriptase 5 μ l (1,000 単位; Life Technologies 社製) を添加し、44°C で1時間反応させて cDNA を合成した。該反応液に 0.8 μ l の 0.5 M EDTA (pH 8.0) を加えて反応を止め、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿により cDNA と

mRNAのハイブリッドを回収した。沈殿を $17\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解させ、ここに $5\mu\text{l}$ の $5\times$ 反応用緩衝液（酵素に添付のもの）、 $2.5\mu\text{l}$ の $100\mu\text{M}$ dGTP、および 15 単位/ μl の Terminal deoxynucleotidyl transferase (Life Technologies 社製) を $0.5\mu\text{l}$ 添加した。 37°C で 30 分間反応させ、cDNAの $3'$ 末端にオリゴdGを付加した。該反応液に $5\mu\text{l}$ の 0.5M EDTA (pH 8.0) を加えて反応を止め、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行った。得られた沈殿を $20.7\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解させ、反応用緩衝液A [200mM Tris·HCl (pH 8.75)、 100mM KCl、 100mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 20mM MgSO_4 、 1% Triton X-100、 1mg/ml BSA] $1.5\mu\text{l}$ 、反応用緩衝液B [200mM Tris·HCl (pH 9.2)、 600mM KCl、 20mM MgCl_2] $1.5\mu\text{l}$ 、オリゴ(dC) NotI プライマー（配列番号161) $0.3\mu\text{g}$ 、 10mM dNTP 混合液 $0.75\mu\text{l}$ 、 10mM $\beta\text{-NAD}$ $1.5\mu\text{l}$ を加えて総容量を $27.45\mu\text{l}$ とした。 55°C で 5 分間保温した後、 5 単位/ μl の ExTaq DNA polymerase（宝酒造社製） $1.5\mu\text{l}$ 、 100 単位/ μl の Ampligase（Epicentre 社製） $0.75\mu\text{l}$ 、 5 単位/ μl の Hybridase（Epicentre 社製） $0.3\mu\text{l}$ を添加した。サーマルサイクラー DNA engine（MJ Research 社製）を用い、 1 分間あたり 0.3°C の速度で、 55°C から 35°C までゆっくりと温度を下げ、その後 35°C で 15 分間保温してプライマーを鋳型1本鎖cDNAにアニーリングさせた。その後 72°C で 15 分間保温し第2ストランドDNAの伸長反応を行った。このアニーリング、伸長反応のサイクルをあと3回繰り返すことで、mRNAを分解しcDNAを2本鎖にした。該反応液に 0.5M EDTA (pH 8.0) $0.5\mu\text{l}$ 、 10% SDS を $0.5\mu\text{l}$ 、 $20\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の Proteinase K を $0.5\mu\text{l}$ 添加して 45°C で 15

分間保温し、反応を停止して酵素を失活させた。フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行い、得られた沈殿を $44\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解させた。ここに $10\times$ 反応用緩衝液（酵素に添付のもの） $5\mu\text{l}$ 、XhoI（ 10 単位/ μl ；宝酒造社製） $1\mu\text{l}$ を添加し、 37°C で 2 時間反応させ、オリゴ（dT）-XhoI プライマー内の XhoI サイトを切断した。該反応液に 5M NaCl を $0.5\mu\text{l}$ 、NotI（ 10 単位/ μl ；宝酒造社製） $1\mu\text{l}$ を添加し、 37°C で 2 時間反応させてオリゴ（dC）NotI プライマー内の NotI サイトを切断した。 400bp 以下の短い cDNA および未反応のプライマーとヌクレオチドを除くため、TE 緩衝液で平衡化させた *Size Sep-400* スパンカラム（Amersham Pharmacia Biotech 社製）に該反応液を乗せて 400g で 2 分間遠心分離し、溶出液をフェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理により精製した。クローニングベクター λ ZAP II（Stratagene 社製） $5\mu\text{g}$ （ $5\mu\text{l}$ ）に $10\times$ 反応用緩衝液（宝酒造社製） $8\mu\text{l}$ 、蒸留水 $62\mu\text{l}$ 、XhoI 50 単位（ $5\mu\text{l}$ ）を添加し、 37°C で 4 時間反応させた。該反応液に、 5M NaCl $1\mu\text{l}$ と NotI 50 単位（ $5\mu\text{l}$ ）を添加して 37°C でさらに 4 時間反応させ、ベクターの XhoI サイトと NotI サイトを切断した。該反応液に、 $10\times$ 反応用緩衝液（酵素に添付のもの） $9\mu\text{l}$ 、 0.025 単位の温度感受性アルカリ性フォスファターゼ（Life Technologies 社製）を添加し、 65°C で 15 分間反応させてベクターの XhoI 切断末端と NotI 切断末端の $5'$ 端を脱リン酸化した。該反応液に $10\mu\text{l}$ の反応停止液（酵素に添付のもの）を添加して反応を止め、フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿により回収した。このベクター $0.25\mu\text{g}$ に、上記で精製した cDNA を加えてエタノール沈殿を行い、回収したベクター DNA と cDNA をリガーゼ緩衝液 [100mM Tris-HCl (pH 7.6)、 5mM MgCl₂、 300mM NaCl] $4\mu\text{l}$ に溶解させ、ライ

ゲーションキット *ver. 1* (宝酒造社製) の B 液 $4 \mu\text{l}$ を添加して 26°C で 10 分間反応させ、ベクター DNA に cDNA を結合させた。該反応液を $4 \mu\text{l}$ ずつ λ phage Packaging Extract Gigapack β Gold (Stratagene 社製) を用いてパッケージングを行った。具体的試薬および方法は、キットに付与されているマニュアルに従った。得られたファージを大腸菌 *XL1-Blue MRF'* 株に感染させてタイターを測定した。さらに、ファージをプレート上で増殖させた後に SM 緩衝液 (組成は Stratagene 社のマニュアルに記載) 中に回収することにより cDNA ライブラリーを 1 回増幅し、最終的な cDNA ライブラリーとした。タイターの測定およびライブラリー増幅の具体的な方法は、 λ ファージパッケージングキットに付与されているマニュアルに従った。

(2) プラークハイブリダイゼーションによる完全長 cDNA の取得

(1) において作製したライブラリーについて、プラークの DNA をナイロンメンブレン *Hybond N+* (Amersham Pharmacia Biotech 社製) にブロッティングした。鋳型として実施例 2 で得られたサブトラクションライブラリー由来のプラスミドを、プライマーとして各遺伝子特異的なものを合成し、PCR DIG ラベリング・ミックス (Boehringer Mannheim 社製) を添加して PCR を行い、各遺伝子特異的な断片を増幅し標識した。該 DNA 断片をプローブとして用い、Boehringer Mannheim 社のマニュアルに従ってハイブリダイゼーションおよび、ポジティブプラークの検出を行った。ポジティブプラークは SM 緩衝液中で増幅させ、ヘルパーファージ *Ex Assi st* (Stratagene 社製) を用いてプラスミド化した。プラスミド化の具体的な方法は、Stratagene 社のマニュアルに従った。

(2) 塩基配列の決定

得られたそれぞれの cDNA クローンの塩基配列は、Perkin Elmer 社の 377 DNA シークエンサーを用いて決定した。塩基配列決定のための具体的試薬および方法はパーキンエルマー社のダイプライマーシーク

エンシング F S レディーリアクション (Dye Primer Cycle Sequencing FS Ready Reaction) キットを使用し、キットに添付のマニュアルに従った。また、この塩基配列を 3 フレームでアミノ酸配列に翻訳し、オープンリーディングフレーム (O R F) が存在するかどうか調べた。

(3) 完全長 c D N A の相同性解析

① A 4 R S - 0 0 2

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 0 0 2 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 3 に示した。クローン p f A 4 R S - 0 0 2 - 1 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (Escherichia coli DH5 α /pfA4RS-002-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 2 で国際寄託されている。A 4 R S - 0 0 2 の塩基配列中には、3 9 0 アミノ酸から成る O R F が観察され (配列番号 1 4 4 にアミノ酸配列を示した)、相同性解析の結果、免疫グロブリンファミリーに属する蛋白質と有意な相同性を示すことがわかった。その中でも特に、ヒト大腸癌の特異的マーカーである A 3 3 a n t i g e n [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 469 (1997)]、ウィルスの受容体蛋白質である C A R (Coxsackie and adenovirus receptor) [Science, 275, 1320 (1997)] と高い相同性を示した。これらの因子は、その一次構造から I 型の膜蛋白質であることが予測されている。アミノ酸配列から推定した親水性の解析から、A 4 R S - 0 0 2 のアミノ末端 2 9 残基が分泌シグナルと推定され、また、2 4 9 ~ 2 7 0 番目に疎水性の高い、膜貫通領域と考えられる配列が存在している。免疫グロブリンファミリーに属する I C A M - 1 や V C A M - 1 がずり応力依存的発現変動を示すことから、A 4 R S - 0 0 2 は免疫グロブリンファミリーに属し、膜蛋白質として機能していることが推測される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 6、図

4 のレーン 2 1 に示した。

② A 4 R S - 0 4 9

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローク p f A 4 R S - 0 4 9 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 5 に示した。クローク p f A 4 R S - 0 4 9 - 1 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (*Escherichia coli* DH5 α /pfA4RS-049-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 3 で国際寄託されている。A 4 R S - 0 4 9 の塩基配列中には、8 8 1 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 4 6 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 0 4 9 がコードする蛋白質は、マウス由来 3 B P - 1 (SH3 domain binding protein) [EMBO J., 14, 3127 (1995)] をはじめ、r h o G A P、A b r といった種々の GTPase-activating protein (G A P) と有意な相同性を示した。G A P とは、r a s、r a b といった低分子量 G T P 結合蛋白質の G T P a s e 活性を制御するファミリーで、A 4 R S - 0 4 9 が相同性を示したのは、r h o、r a c などの細胞骨格制御に関与すると考えられているサブファミリーに特異的な G A P である。A 4 R S - 0 4 9 がコードするアミノ酸配列中には、既知の G A P 間で保存されている G T P a s e 活性化ドメインが存在し、A 4 R S - 0 4 9 が G A P として機能することが推測される。また、データベース中には A 4 R S - 0 4 9 がコードする蛋白質と優位な相同性を示す、機能未知の線虫 [Accession: Z73425]、酵母 [Accession: Z97210] 由来の遺伝子が登録されており、A 4 R S - 0 4 9 が進化上よく保存された遺伝子であることが予想される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンプロットを、図 2 のレーン 7 7、図 4 のレーン 2 2 に示した。

③ A 4 R S - 2 3 0

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A ク

クローン p f A 4 R S - 2 3 0 - 2 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 7 に示した。クローン p f A 4 R S - 2 3 0 - 2 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (*Escherichia coli* DH5 α /pfA4RS-230-2) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 4 で国際寄託されている。

A 4 R S - 2 3 0 の塩基配列中には、3 2 2 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 4 8 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 2 3 0 がコードする蛋白質は、マウス myeloid upregulated protein [Accession: 035682] と 8 3 % の高い相同性を示し、ヒトカウンターパートとも考えられるが、C 末端側はかなり異なっている。マウス myeloid upregulated protein に関してはデータベース中に配列が登録されているだけで、機能は未知である。また、アミノ酸配列から推定される親水性の解析から、A 4 R S - 2 3 0 がコードする蛋白質は極めて疎水性が高く、膜蛋白質として機能している可能性もある。しかしながら、N 末端にシグナル配列と判断される配列は存在しない。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 8、図 4 のレーン 2 3 に示した。

④ A 4 R S - 2 3 9

ブラックハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 2 3 9 - 2 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 4 9 に示した。クローン p f A 4 R S - 2 3 9 - 2 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (*Escherichia coli* DH5 α /pfA4RS-239-2) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 5 で国際寄託されている。

A 4 R S - 2 3 9 の塩基配列中には、6 6 3 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 0 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析

の結果、A 4 R S - 2 3 9 がコードする蛋白質は、上述の A 4 R S - 0 4 9 と同様、r h o G A P、A b r といった種々の G A P と、低いながらも有意な相同性を示した。ただし、A 4 R S - 2 3 9 と A 4 R S - 0 4 9 は別の D N A である。A 4 R S - 2 3 9 がコードするアミノ酸配列中には、既知の G A P 間で保存されている G T P a s e 活性化ドメインが存在し、A 4 R S - 2 3 9 が G A P として機能することが推測される。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 7 9、図 3 のレーン 2 4 に示した。

⑤ A 4 R S - 2 4 2

ブラックハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 2 4 2 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 5 1 に示した。クローン p f A 4 R S - 2 4 2 - 1 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (Escherichia coli DH5 α /pfA4RS-242-1) はブタベスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 6 で国際寄託されている。A 4 R S - 2 4 2 の塩基配列中には、8 6 3 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 2 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 2 4 2 がコードする蛋白質のアミノ末端半分は、e h b 1 0 という遺伝子の産物のほぼ全長と一致している。しかし、A 4 R S - 2 4 2 のカルボキシ末端半分に相当する部分は e h b 1 0 には存在しない。即ち、両者はスプライシング・バリエーションであると考えられる。e h b 1 0 は、E p s 1 5 (E G F 受容体の基質) の蛋白質相互作用に関与すると考えられる E H ドメインと結合する因子として発現クローニングにより取得されたものの 1 つである [Genes & Dev., 11, 2239 (1997)] が、その機能は未知である。ただ、E H ドメインとの結合に必要とされるモチーフは A 4 R S - 2 4 2 にも存在している。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 8 0、図 4 のレーン 2 5 に

示した。

⑥ A 4 R S - 4 9 1

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローク p f A 4 R S - 4 9 1 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 5 3 に示した。クローク p f A 4 R S - 4 9 1 - 1 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (*Escherichia coli* DH5 α /pfA4RS-491-1) はブタペスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 7 で国際寄託されている。A 4 R S - 4 9 1 の塩基配列中には、3 3 1 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 4 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 4 9 1 がコードする蛋白質は、ヒト hypothetical protein としてデータベースに登録されているアミノ酸配列 [Accession: 043334] と広い範囲にわたって一致していた。しかしながら、この hypothetical protein は 3 9 3 アミノ酸からなり、8 8 ~ 1 4 8 番目のアミノ酸が A 4 R S - 4 9 1 がコードするアミノ酸配列には含まれないことがわかった。即ち、両者はスプライシング・バリエーションであると考えられる。A 4 R S - 4 9 1 がコードする蛋白質は、線虫 [Accession: Z78198]、細菌 [Accession: E69827] 由来の glycerophosphodiester phosphodiesterase と顕著な相同性を示し、進化上よく保存された遺伝子であることがわかった。細菌由来の glycerophosphodiester phosphodiesterase は膜上に存在することが知られており、A 4 R S - 4 9 1 がコードするアミノ酸配列から推定した親水性の解析から、配列番号 1 5 4 の 1 ~ 2 6 番目のアミノ酸配列がシグナルペプチドと推定された。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 8 1、図 4 のレーン 2 6 に示した。

⑦ A 4 R S - 5 7 8

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A ク

クローン p f A 4 R S - 5 7 8 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得られた塩基配列を配列番号 1 5 5 に示した。クローン p f A 4 R S - 5 7 8 - 1 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (Escherichia coli DH5 α /pfA4RS-578-1) はブタベスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 8 で国際寄託されている。A 4 R S - 5 7 8 の塩基配列中には、5 4 1 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 6 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 5 7 8 がコードする蛋白質は、線虫由来の hypothetical protein として登録されている機能未知の蛋白質のアミノ酸配列 [Accession: Z95559] と最も強い相同性を示し、次いでラット brain finger protein (B F P) [Biochem. Biophys. Res. Commun., 240, 8 (1997)] と有意な相同性を示した。ラット B F P は、z i n c f i n g e r モチーフの一種である R I N G f i n g e r モチーフを有する新規遺伝子としてクローニングされ、脳特異的に発現すること、神経細胞への分化の段階で誘導発現される可能性が報告されている。しかしながら、A 4 R S - 5 7 8 がコードするアミノ酸配列中には、R I N G f i n g e r モチーフと判断される配列は存在しない。A 4 R S - 5 7 8 がコードする蛋白質はまた、種々の G T P 結合蛋白質と有意な相同性を示し、多くの G T P 結合蛋白質が共通して有している 3 つのモチーフのうち 2 つを A 4 R S - 5 7 8 も有している。モチーフ 2 つのみを有する G T P 結合蛋白質の存在も報告されており、A 4 R S - 5 7 8 がコードする蛋白質も G T P 結合蛋白質として機能している可能性が考えられる。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 8 2、図 4 のレーン 2 7 に示した。

⑧ A 4 R S - 8 2 9

ブランクハイブリダイゼーションの結果取得された完全長 c D N A クローン p f A 4 R S - 8 2 9 - 1 の c D N A の全塩基配列を決定し、得

られた塩基配列を配列番号 1 5 7 に示した。クローン p f A 4 R S - 8 2 9 - 1 を導入した大腸菌 D H 5 α 株 (Escherichia coli DH5 α /pfA4RS-829-1) はブタベスト条約下で工業技術院生命工学工業技術研究所 (日本国茨城県つくば市東 1 - 1 - 3) に平成 11 年 8 月 5 日付けで受託番号 F E R M B P - 6 8 2 9 で国際寄託されている。A 4 R S - 8 2 9 の塩基配列中には、1 7 3 アミノ酸から成る O R F が観察された (配列番号 1 5 8 にアミノ酸配列を示した)。相同性解析の結果、A 4 R S - 8 2 9 がコードする蛋白質は、アラビドプシス [Accession: 048707]、線虫 [Accession: Q20340]、酵母 [Accession: Q03677]、由来の、h y p o t h e t i c a l p r o t e i n として登録されている機能未知の蛋白質のアミノ酸配列と顕著な相同性を示し、進化的によく保存された遺伝子であることがわかった。ずり応力依存的発現上昇を示すノーザンブロットを、図 2 のレーン 8 3、図 4 のレーン 2 8 に示した。

実施例 6

A 4 R S - 0 0 2 の組み換え蛋白質の生産

(1) 発現プラスミドの構築

実施例 5 において取得した 2 μ g の p f A 4 R S - 0 0 2 - 1 に 5 μ l の 1 0 反応用緩衝液 (酵素に添付のもの)、1 μ l の X h o I (10 単位/ μ l ; 宝酒造社製)、および蒸留水を添加して総容量を 5 0 μ l とした。3 7 $^{\circ}$ C で 2 時間保温し、完全消化した。該反応液に 5 M N a C l を 0 . 5 μ l、N o t I (10 単位/ μ l ; 宝酒造社製) 1 μ l を添加し、3 7 $^{\circ}$ C で 2 時間保温して完全消化した。フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行い、得られた沈殿を 2 0 μ l の蒸留水に溶解させた。ここに 3 μ l の 10 \times b l u n t i n g b u f f e r (酵素に添付のもの)、6 μ l の 2 . 5 m M d N T P 混合液、1 μ l の K l e n o w f r a g m e n t (宝酒造社製) を添加し、3 7 $^{\circ}$ C で 1 時間保温して制限酵素処理末端の平滑化を行った。

フェノール・クロロホルム処理、クロロホルム処理の後、エタノール沈殿を行った。得られた沈殿を $5\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解させ、SfiI リンカー (5'-CTTTAGAGCAC-3'、5'-CTCTAAAG-3') を各々 $0.4\mu\text{g}$ 、 $0.3\mu\text{g}$ 添加して $6\mu\text{l}$ とした。ここに、ライゲーションキット ver. 2 (宝酒造社製) の I 液を $12\mu\text{l}$ 、II 液を $6\mu\text{l}$ 加えて 16°C で一晩保温し、リンカーライゲーションを行った。該反応液全量を 0.8% アガロースゲルで電気泳動し、目的の断片を QIAEX II Gel Extraction Kit (QIAGEN 社製) を用いて回収した。方法はキットに添付のマニュアルに従った。回収した DNA 断片を $10\mu\text{l}$ の蒸留水に溶解した。このインサート DNA に、SfiI で線状化し同様にアガロースゲルから回収した動物細胞発現用プラスミドベクター pAMo [J. Biol. Chem., 268, 22782 (1993)、別名 pAMoPRC3Sc (特開平 05-336963 号公報)] をモル比でインサートの $1/5$ 量になるように加え、該溶液と等容量の Ligation High (東洋紡績社製) を添加した。 16°C で 3 時間保温し、リンカー付きインサートとベクターの連結を行った後、コンピテントセル大腸菌 MW 294 に導入した。導入後の菌液を $50\mu\text{g}/\text{ml}$ のアンピシリンを含む LB 寒天培地にまき、 37°C で終夜保温してコロニーを形成させた。得られたコロニーをランダムに拾ってプラスミドを取得し、制限酵素処理によりインサートの有無を確認した。インサートが入っていたものについてその方向を調べ、望むべき方向性を有する 1 クローン、pAMo-002 について QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN 社製) を用いプラスミドの大量調製を行った。方法はキットに添付のマニュアルに従った。このプラスミドを無菌的にエタノール沈殿し、蒸留水に溶解させて $1\mu\text{g}/\mu\text{l}$ に調整した。以上の pAMo-002 の構築については図 5 に示した。

(2) 組み換え体プラスミドの動物培養細胞への導入

遺伝子発現用の宿主細胞である N a m a l w a K J M - 1 [Cytotechnology, 1, 151 (1988)] を遠心分離して集め、 10ml

のK-PBS〔13.7 mM KCl、0.27 mM NaCl、0.81 mM Na_2HPO_4 、0.15 mM KH_2PO_4 、0.4 mM MgCl_2 〕で洗浄した後、冷却したK-PBSに懸濁して 8×10^6 細胞/mlになるように調製した。該細胞懸濁液200 μl (1.6×10^6 細胞)と、(1)で調製した4 μl (4 μg)のプラスミドDNAを混合し、あらかじめ氷上で冷却しておいたチャンバー(BIO-RAD社製)に速やかに移した後、Gene Pulser(BIO-RAD社製)を用いて0.35 kV、125 μF の電圧を負荷してエレクトロポレーションを行った。その後速やかにチャンバーを氷上に置き、8 mlのRPMI 1640培地(日水製薬社製)を入れておいたフラスコにエレクトロポレーション後の細胞を移した。37℃、5% CO_2 の条件下で24時間培養した後、選択用の薬剤であるG-418を最終濃度0.5 mg/mlになるように添加した。さらに1週間、培養を続けて遺伝子導入細胞を選択した。コントロールとして、インサートの入っていないpAMoベクターのみをKJM-1に導入した細胞も調製した。

実施例 7

完全長 cDNA のクローン化 (2)

実施例 5 の場合と同様、サブトラクションライブラリーから得られた新規部分 cDNA 断片 3 種類について、ヒト脂肪組織あるいはKato III 由来完全長 cDNA ライブラリーから完全長 cDNA を取得した。

(1) ヒト脂肪組織およびKato III細胞由来完全長 cDNA ライブラリーの作製

ヒト脂肪組織より、文献〔J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989〕記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースでポリ (A) + RNA を精製した。

同様に、Kato III細胞より、文献〔J. Sambrook, E. F. Fritsch &

T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989] 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ d T セルロースでポリ (A) + RNA を精製した。

それぞれのポリ (A) + RNA よりオリゴキャップ法 [M. Maruyama and S. Sugano, Gene, 138: 171-174 (1994)] により c DNA ライブラリーを作製した。Oligo-cap linker (配列番号: 162) および Oligo dT primer (配列番号: 163) を用いて文献 [鈴木・菅野, 蛋白質核酸酵素, 41: 197-201 (1996)、Y. Suzuki, Gene, 200: 149-156 (1997)] に記載の方法に従って、BAP (Bacterial Alkaline Phosphatase) 処理、TAP (Tabacco Acid Phosphatase) 処理、RNA ライゲーション、第一鎖 c DNA の合成と RNA の除去を行った。次いで、5' 末端側のセンスプライマー (配列番号: 164) と 3' 末端側のアンチセンスプライマー (配列番号: 165) の 2 種のプライマーを用いる PCR により二本鎖 c DNA に変換し、SfiI で切断した。なお、この PCR は、市販の GeneAmp XL PCR キット (Perkin Elmer 社製) を使用して、95℃で 5 分間熱処理後、95℃で 1 分間、58℃で 1 分間および 72℃で 10 分間の反応サイクルを 12 回繰り返す、その後 4℃で保持することにより行った。次いで、DraIII で切断したベクター pME18SFL3 [Accession: AB009864、発現ベクター、3392bp] に c DNA の方向性を決めてクローニングし、c DNA ライブラリーを作製した。

(2) 全長 c DNA 配列の決定

(1) で取得された c DNA ライブラリーから得たクローンのプラスミド DNA について、GSP-1 Genome Priming System (NEB 社製) を用い、試験管内で c DNA クローンにトランスポゾン (以下 Tn と略記) 転位反応を行った。Tn 供与体には pGPS1.1 (NEB 社製) を用いた。Tn 転位反応後の DNA 試料の一部をとり、大腸菌の形質転換を行い、各 c DNA クローンについて、通常それぞれ 16 クローンの Tn 挿入クローンを拾った。これらより得たクローンのプラスミド DNA に

ついて、Primer N（配列番号：166）、Primer S（配列番号：167）をそれぞれプライマーとして実施例5の場合と同様に全長cDNA配列を決定した。

（3）ずり応力依存的発現上昇を示す完全長新規遺伝子

実施例3においてサブトラクションライブラリーから取得されたA4RS-011の配列をクエリーとし、BLAST[Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman, Nucleic Acids Res., 25, 3389-3402 (1997)]プログラムを用いて（2）で取得されたcDNA配列に対して検索を行ったところ、C-KAT07969（配列番号：168）と一致した。このcDNA配列のORFの中でもっとも長い翻訳アミノ酸をC-KAT07969のcDNA配列がコードするアミノ酸配列（121-1062配列番号：169）とした。このアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存性発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のパネル56に示した。

実施例3においてサブトラクションライブラリーから取得されたA4RS-604の配列をクエリーとし、BLASTプログラムを用いて（2）で取得されたcDNA配列に対して検索を行ったところ、C-ADKA02341の配列（配列番号：170）と一致した。この配列はH.sapiens mRNA for myosin-I betaの配列[Accession: X98507]の一部と一致する。このcDNA配列のORFの中でもっとも長い翻訳アミノ酸をC-ADKA02341のcDNA配列がコードするアミノ酸配列（配列番号：171）とした。ずり応力依存性発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のパネル64、図4のパネル18に示した。

実施例3においてサブトラクションライブラリーから取得されたA4RS-619の配列をクエリーとし、BLASTプログラムを用いて（2）で取得されたcDNA配列に対して検索を行ったところ、C-hep01279の配列（配列番号：172）と一致した。このcDNA

配列のORFの中でもっとも長い翻訳アミノ酸をC-h e p 0 1 2 7 9のcDNA配列がコードするアミノ酸配列(配列番号:173)とした。このアミノ酸配列は、他の既知のタンパク質と顕著な相同性を示さない。ずり応力依存性発現上昇を示すノーザンブロットを、図2のパネル66に示した。

実施例 8

A 4 R S - 0 4 1 のアポトーシス抑制活性の検出

サブトラクシオンライブラリーより得られた、ずり応力依存性発現上昇を示す遺伝子の機能を調べるため、F a sを介したアポトーシスを抑制する遺伝子L F Gと相同性を有する、機能未知の遺伝子、A 4 R S - 0 4 1に関して、以下の実験を行った。

(1) 組換えウィルスベクターの作製

全長型A 4 R S - 0 4 1 (配列番号7)を有するプラスミドを鋳型とし、A 4 R S - 0 4 1の蛋白質をコードするcDNA配列の部分をPCRにより特異的に増幅させた。即ち、PCRチューブに、20 ngの鋳型プラスミドDNA、H i n d I I I部位を付加した5'末端側のセンスプライマー(配列番号:174) 25 pmol、C l a I部位を付加した3'末端側のアンチセンスプライマー(配列番号:175) 25 pmol、10×反应用緩衝液(酵素に添付のもの) 5 µl、2 mM d N T P溶液 5 µl、0.5 µlのK O D DNA polymerase (2.5units/µl; 東洋紡績社製)を混合し、ここに滅菌水を加えて50 µlになるようにした。98℃で15秒間、65℃で2秒間、74℃で30秒間のサイクルを25回繰り返すことによりcDNAの増幅を行った。得られた全長型A 4 R S - 0 4 1の増幅断片の末端ををH i n d I I IとC l a Iで切断して精製し、あらかじめH i n d I I IとC l a Iで切断しておいたウィルスベクターp C L N C X (I M G E N E X社製)と連結させた。その結果、CMVプロモータによりA 4 R S - 0 4

1 の発現が誘導される組換えウィルスベクター p C L N C 0 4 1 が造成された。得られた組換えウィルスベクター p C L N C 0 4 1 に関して、その挿入断片部分の塩基配列を決定し、P C R による塩基置換が生じていないことを確認した。対照として、E G F P (enhanced green fluorescent protein; Clontech 社製) を同様に p C L N C X の H i n d 1 I I、C l a I 部位に挿入した p C L N C G F P も造成した。

(2) A 4 R S - 0 4 1 を安定に高発現する H e L a 細胞の取得

(1) で構築した組換え型ウィルスベクターをウィルス産生用の 2 9 3 細胞に導入することにより、組換えウィルスの生産を行った。p C L N C 0 4 1、および p C L N C G F P の 2 9 3 細胞へのトランスフェクションには T r a n s F a s t (Promega 社製) を使用した。方法は添付のマニュアルに従った。また、ウィルスの産生方法、H e L a 細胞への感染方法は、使用したウィルスベクター (IMGENEX 社製) に添付のマニュアルに従った。

感染から 2 日後、H e L a 細胞に $300 \mu\text{g}/\text{ml}$ の G 4 1 8 (Life Technologies 社製) を添加し培養を継続する事で、感染されなかった細胞を選択的に排除した。この操作により、A 4 R S - 0 4 1 あるいは G F P を安定に高発現する H e L a 細胞の形質転換体を取得した。

(3) 細胞死抑制活性の検出

(2) で取得された安定形質転換体の H e L a 細胞 (A 4 R S - 0 4 1、および対照として G F P を発現する H e L a 細胞の安定形質転換体) に $100 \text{ ng}/\text{ml}$ の抗 F a s モノクローナル抗体 C H - 1 1 (M B L 社製) を添加しアポトーシスを誘導した。誘導開始から 2 4、3 6、4 8 時間後の細胞の生存率をトリパンブルー染色法により測定した。この際、浮遊細胞と接着細胞の両方を合わせて生存率を測定した。実験はすべて 2 連で行い、平均値と標準偏差を示した。結果を図 6 A に示した。また、抗体の濃度を 1 0、5 0、1 0 0、5 0 0 ng/ml と変化させたときの 3 6 時間後の細胞の生存率も測定した。その結果を図 6 B に示す。A

A 4 R S - 0 4 1 が導入された H e L a 細胞（図 6 中、●で表示）では、対照である G F P が導入された H e L a 細胞（図 6 中、■で表示）と比較して、いずれの点においても有意に生存率が増加していた。即ち、A 4 R S - 0 4 1 は、少なくとも H e L a 細胞において、F a s を介したアポトーシスを抑制する活性を有することがわかった。

実施例 9

A 4 R S - 0 4 1 の発現分布の解析

実施例 8 においてアポトーシス抑制活性の見出された A 4 R S - 0 4 1 のヒト組織における発現部位を調べる目的から、以下の実験を行った。

(1) ヒト正常組織における A 4 R S - 0 4 1 の発現解析

A 4 R S - 0 4 1 に特異的なプライマー（配列番号 1 7 6、1 7 7）、および P C R D I G ラベリング・ミックス（Boehringer Mannheim 社製）を用い、実施例 2 において得られた A 4 R S - 0 4 1 を有するプラスミドを鋳型として P C R を行うことで、D I G 標識された A 4 R S - 0 4 1 特異的断片を調製した。該 D N A 断片をプローブとして、8 種類のヒト組織由来 R N A がプロットされた Human Multiple Tissue Northern Blot（Clontech 社製）に対してハイブリダイゼーションを行った。洗浄後、D I G 発光検出キット（Boehringer Mannheim 社製）を用いて化学発光によるシグナルの検出を行った。方法は、キットに添付のマニュアルに従った。図 7 のパネル A に示したように、A 4 R S - 0 4 1 特異的なシグナルが約 2.5 k b 付近に検出された。レーン 1 ~ 8 にはそれぞれ脾臓、腎臓、骨格筋、肝臓、肺、胎盤、脳、心臓由来のポリ（A）⁺ R N A を 2 μ g ずつ泳動してある。シグナルは全てのレーンに観察されたが、レーン 7 の脳ではシグナルは弱く、A 4 R S - 0 4 1 の発現は、脳では相対的に低いことがわかった。一方、L F G の発現は脳で非常に高く抹消で低いことが報告されており [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 22, 12673-12678, (1999)]、A 4 R S - 0 4 1 と L F G が組織特異的に機能

していることが示唆された。

(2) ヒト血管内皮細胞、脳における A 4 R S - 0 4 1、L F G の発現調査

実施例 2 において取得した H U V E C (ずり応力を負荷しないもの) 由来ポリ(A)⁺RNA、あるいはヒト脳由来ポリ(A)⁺RNA (Clontech 社製) それぞれ 1 μ g を鋳型とし、Superscript Preamplification System (Life Technologies 社製) を用いて 1 本鎖 c DNA の合成を行った。方法はキットに添付されたマニュアルに従った。最終的に得られた c DNA 溶液は 5 ml にまで希釈して P C R に使用した。これらの c DNA を鋳型として、A 4 R S - 0 4 1 (配列番号 1 7 6、1 7 7)、L F G (配列番号 1 7 8、1 7 9)、G 3 P D H (配列番号 1 8 0、1 8 1) それぞれに特異的なプライマーを用いて P C R を行った。反応液は c DNA 溶液 5 μ l、1 0 \times 反応用緩衝液 (酵素に添付のもの) 2 μ l、2.5 mM d N T P 溶液 1.6 μ l、dimethyl sulfoxide 1 μ l、センス、アンチセンスプライマーそれぞれ 1 0 p m o l、GeneTaq DNA polymerase (5 units/ μ l; ニッポンジーン社製) 0.1 μ l を含み、ここに滅菌水を加えて総容量が 2 0 μ l になるようにした。9 4 $^{\circ}$ C で 1 分間加熱して鋳型とプライマーを変性させた後、9 4 $^{\circ}$ C 1 分間、6 0 $^{\circ}$ C 1 分間、7 2 $^{\circ}$ C 1 分間のサイクルを繰り返した。サイクル数は、A 4 R S - 0 4 1、L F G に関しては 3 3 サイクル、G 3 P D H に関しては 2 4 サイクルで行った。7 2 $^{\circ}$ C で 1 0 分保温した後、4 $^{\circ}$ C に冷却した。得られた P C R 産物の半量を 1.8 % アガロース電気泳動に供した。その結果を図 7 のパネル B に示した。レーン 1 にはサイズマーカーとして 1 0 0 b p ラダー (Life Technologies 社製) を泳動してある。レーン 2、4、6 には H U V E C 由来 c DNA、レーン 3、5、7 にはヒト脳由来 c DNA を用いたときの P C R 産物を泳動してある。また、レーン 2 と 3 は A 4 R S - 0 4 1 特異的プライマー、レーン 4 と 5 は L F G 特異的プライマー、レーン 6 と 7 は G 3 P D H 特異的プライマーを用いたとき

のPCR産物を泳動してある。

A4RS-041は、HUVEC（レーン2）、脳（レーン3）の両方でバンドが増幅され、両者で発現していることが確認された。発現量はHUVECに比べると、脳では低い傾向がみられた。一方、LFGは、脳では非常に強く発現している（レーン5）が、HUVECでは全くバンドが増幅されておらず（レーン4）、発現していないことがわかった。

以上の結果から、内皮細胞においてアポトーシス抑制に関与する因子は、LFGではなくA4RS-041であると考えられた。

また、A4RS-041とLFG（ヒト由来）のアミノ酸配列の同一性を図8に示した。両者は、互いに48.9%（152/311）の同一性を有する相似蛋白質と判断されたが、N末側の約3分の1にあたる部分については、相同性がかなり低いことがわかった。

配列表フリーテキスト

配列番号159-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号160-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号161-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号162-人工配列の説明:オリゴキャップリンカー配列

配列番号163-人工配列の説明:オリゴdTプライマー配列

配列番号164-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号165-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号166-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号167-人工配列の説明:人工合成プライマー配列

配列番号174-人工配列の説明:合成DNA

配列番号175-人工配列の説明:合成DNA

配列番号176-人工配列の説明:合成DNA

配列番号177-人工配列の説明:合成DNA

配列番号178-人工配列の説明:合成DNA

配列番号 1 7 9-人工配列の説明：合成 DNA

配列番号 1 8 0-人工配列の説明：合成 DNA

配列番号 1 8 1-人工配列の説明：合成 DNA

請求の範囲

1. 配列番号 1 4 3、1 4 5、1 4 7、1 4 9、1 5 1、1 5 3、1 5 5、1 5 7、1 6 8、1 7 0 および 1 7 2 で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する DNA。
2. 配列番号 1 4 3、1 4 5、1 4 9、1 5 1、1 5 3、1 5 5、1 5 7、1 6 8、1 7 0 および 1 7 2 で表される塩基配列を有する DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性 DNA。
3. 配列番号 1 4 7 で表される塩基配列を有する DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズしかつ該 DNA と 9 0 % 以上の相同性を有するずり応力応答性 DNA。
4. 配列番号 1 4 3、1 4 5、1 4 9、1 5 3、1 5 5、1 5 7、1 6 8、1 7 0 および 1 7 2 で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した 5 ～ 6 0 塩基と同じ配列を有する DNA または該 DNA と相補的な配列を有する DNA。
5. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いてずり応力応答性遺伝子の mRNA を検出する方法。
6. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。
7. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いて動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。
8. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。
9. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
- 1 0. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。
- 1 1. 請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の DNA を含む組換えウイルスベクター。

12. 請求項1～4のいずれか1項に記載のDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

13. 配列番号111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139および141で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNA。

14. 請求項13に記載のDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするずり応力応答性DNA。

15. 配列番号111、113、115、116、117、119、121、123、125、127、129、130、131、132、133、134、135、137、139および141で表わされる塩基配列から選ばれる塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAまたは該DNAと相補的な配列を有するDNA。

16. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

17. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを用いる、動脈硬化の原因遺伝子を検出する方法。

18. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを用いてずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

19. 請求項13～15のいずれか1項に記載のDNAを用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

20. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する

DNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子のmRNAを検出する方法。

21. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

22. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを用いて、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する方法。

23. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

24. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

25. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有する

DNAを用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。

26. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

27. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAの内在性の転写もしくは翻訳を調節することにより細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNAを用いてスクリーニングする方法。

28. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

29. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAまたは配列番号7で表される塩基配列中の連続した5～60塩基と同じ配列を有するDNA、あるいはこれらの各DNAの塩基配列に相補的な塩基配列を有するアンチセンスDNAを含有する、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

30. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、

21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクター。

31. 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107および109で表される塩基配列から選ばれる塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクター。

32. 請求項30または31記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

33. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクターまたは配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制する方法。

34. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNAを含む組換えウイルスベクターまたは配列番号7で表される塩基配列を有するDNAのセンス鎖と相同な配列からなるRNAを含む組換えウイルスベクターを用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

35. 配列番号144、146、148、150、152、154、156、158、169、171および173で表されるアミノ酸配列から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白質。

36. 請求項35記載の蛋白質の有するアミノ酸配列とは1以上のアミノ酸が欠失、置換または付加したアミノ酸配列からなり、かつ動脈硬化病変の形成に関与する活性を有する蛋白質。
37. 請求項35または36記載の蛋白質をコードするDNA。
38. 請求項1～4および37のいずれか1項記載のDNAをベクターに組み込んで得られる組換え体DNA。
39. 請求項38記載の組換え体DNAを宿主細胞に導入して得られる形質転換体。
40. 請求項39記載の形質転換体を培地に培養し、培養液中に請求項35または36記載の蛋白質を生成蓄積させ、該培養物から該蛋白質を採取することを特徴とする蛋白質の製造方法。
41. 請求項39記載の形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
42. 請求項35または36記載の蛋白質を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
43. 請求項35または36記載の蛋白質を生産する組換えウイルスベクター。
44. 請求項43記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。
45. 請求項35または36記載の蛋白質を認識する抗体。
46. 請求項45記載の抗体を用いる請求項35または36記載の蛋白質の免疫学的検出方法。
47. 請求項45記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。
48. 請求項45記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を調節する薬剤をスクリーニングする方法。
49. 請求項45記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

50. 請求項45記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

51. 請求項45記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

52. 配列番号112、114、118、120、122、124、126、128、136、138、140または142で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体。

53. 請求項52記載の抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

54. 請求項52記載の抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制する薬剤をスクリーニングする方法。

55. 請求項52記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

56. 請求項52記載の抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

57. 請求項52記載の抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

58. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質と特異的に結合し細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤を、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を用いてスクリーニングする方法。

59. 配列番号7で表される塩基配列を有するDNA、または配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質をコードするDNAをベクターに組み込んで得られる組換え体DNAを、宿主細胞に導入して得られる形質転換体を培地に培養し、該培養物を用いて細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

60. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、

22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108および110で表されるアミノ酸配列からなる群から選ばれるアミノ酸配列を有する蛋白を生産する組換えウイルスベクター。

61. 請求項60記載の組換えウイルスベクターを含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

62. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを用いて、細胞のアポトーシスを抑制する方法。

63. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を生産する組換えウイルスベクターを含有する、細胞のアポトーシスを抑制する薬剤。

64. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬をスクリーニングする方法。

65. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、ずり応力応答性遺伝子の転写もしくは翻訳を抑制または促進する薬剤をスクリーニングする方法。

66. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する方法。

67. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、細胞のアポトーシスを調節する薬剤をスクリーニングする方法。

68. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を用いて、配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質の発現量を検出することにより細胞のアポトーシス感受性を同定する方法。

69. 細胞が血管内皮細胞である請求項21、22、27、33、34、58、59、62、66、67、または68のいずれか1項に記載の方法。

70. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の診断薬。

71. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、細胞のアポトーシス感受性を同定する薬剤。

72. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体を含有する、動脈硬化を原因とする血管病の治療薬。

73. 配列番号8で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗

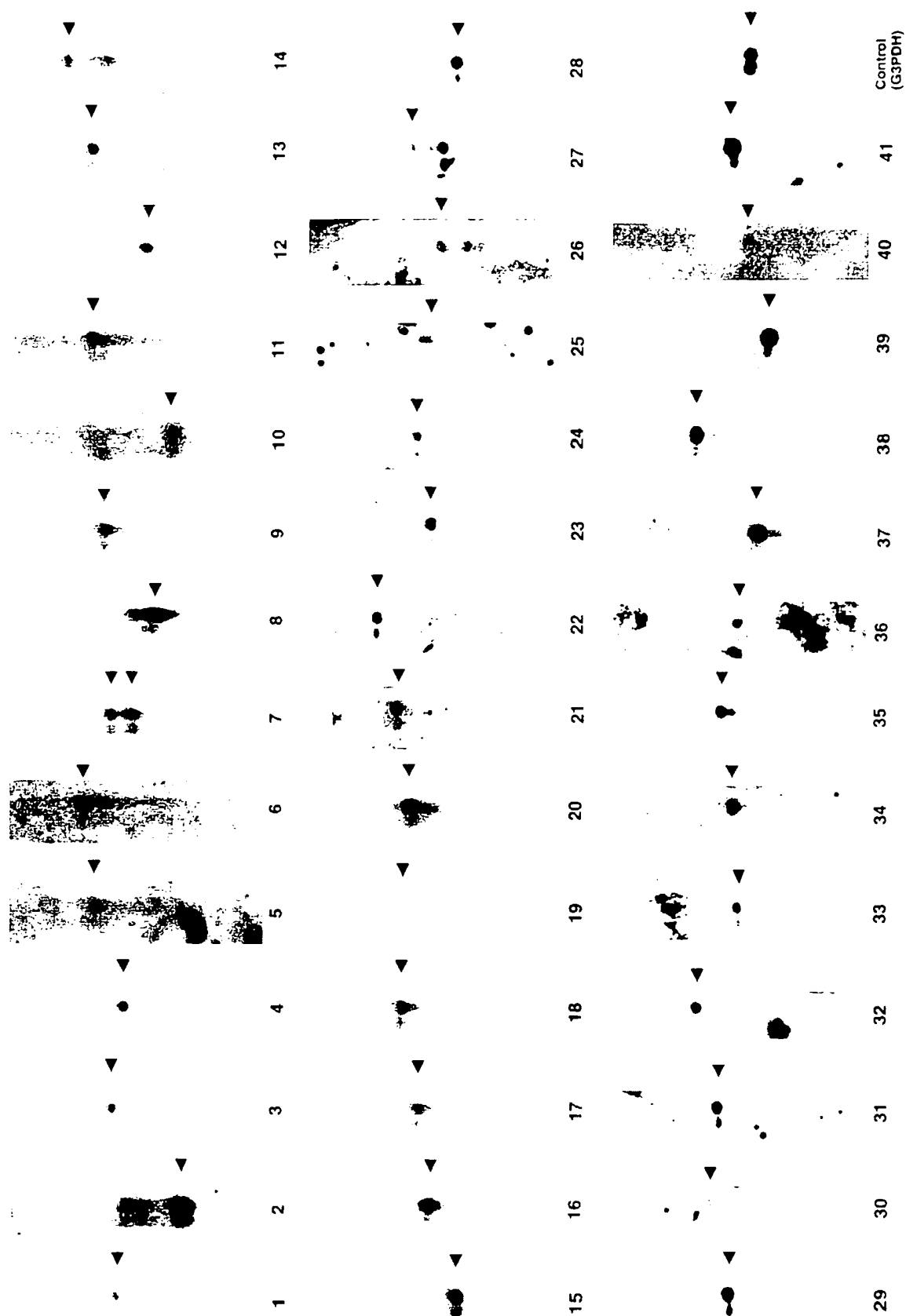
体を含む、細胞のアポトーシスを調節する薬剤。

74. 請求項27、34、58、59または67のいずれか1項に記載の方法により得られる、細胞のアポトーシスを抑制または促進する薬剤。

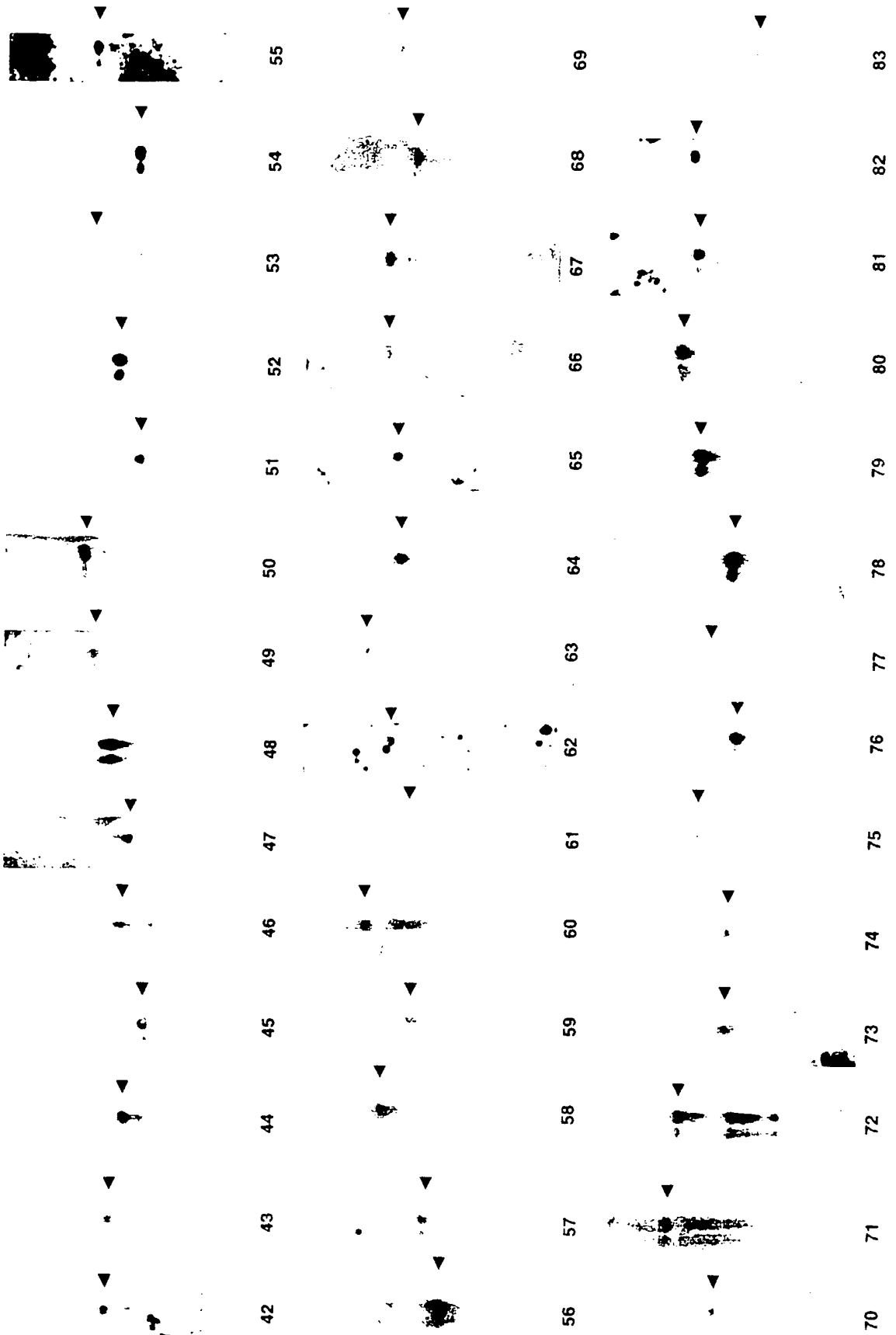
75. 細胞が血管内皮細胞である請求項24、29、63、71、73、または74のいずれか1項に記載の薬剤。

76. 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108または110で表されるアミノ酸配列を有する蛋白質を認識する抗体と放射性同位元素、蛋白質または低分子の薬剤とを結合させた融合抗体を動脈硬化巣へ誘導するドラッグデリバリー法。

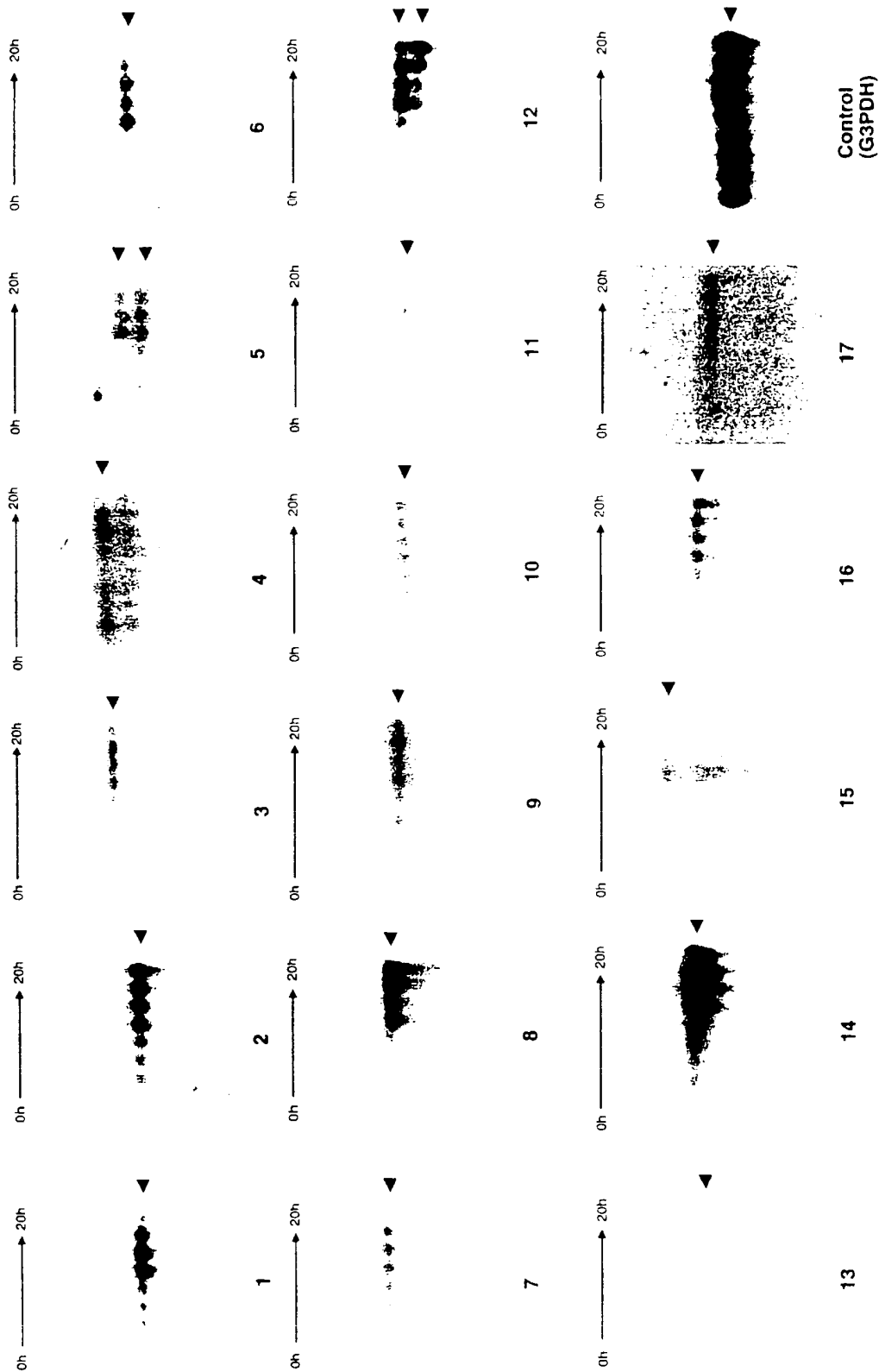
☒ 1



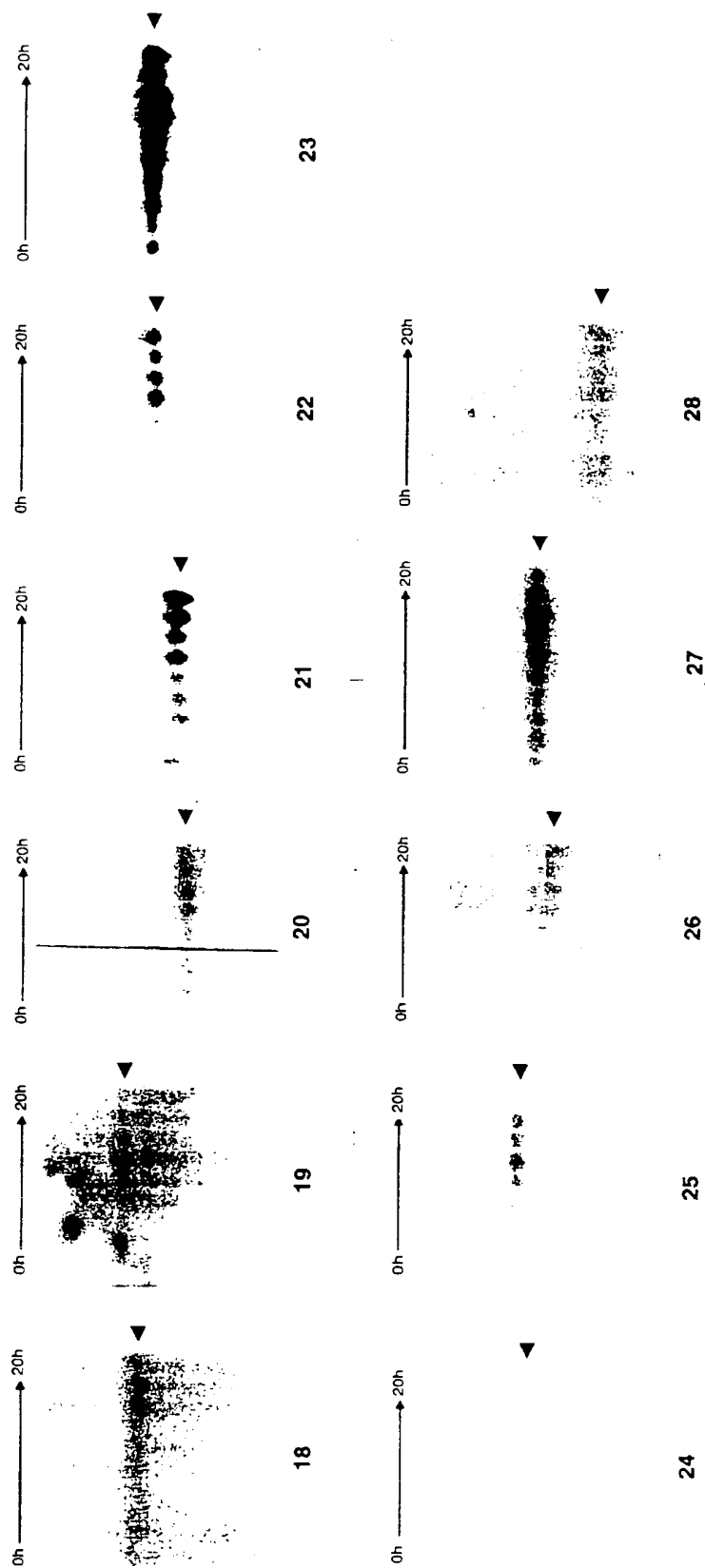
☒ 2



3



4



5

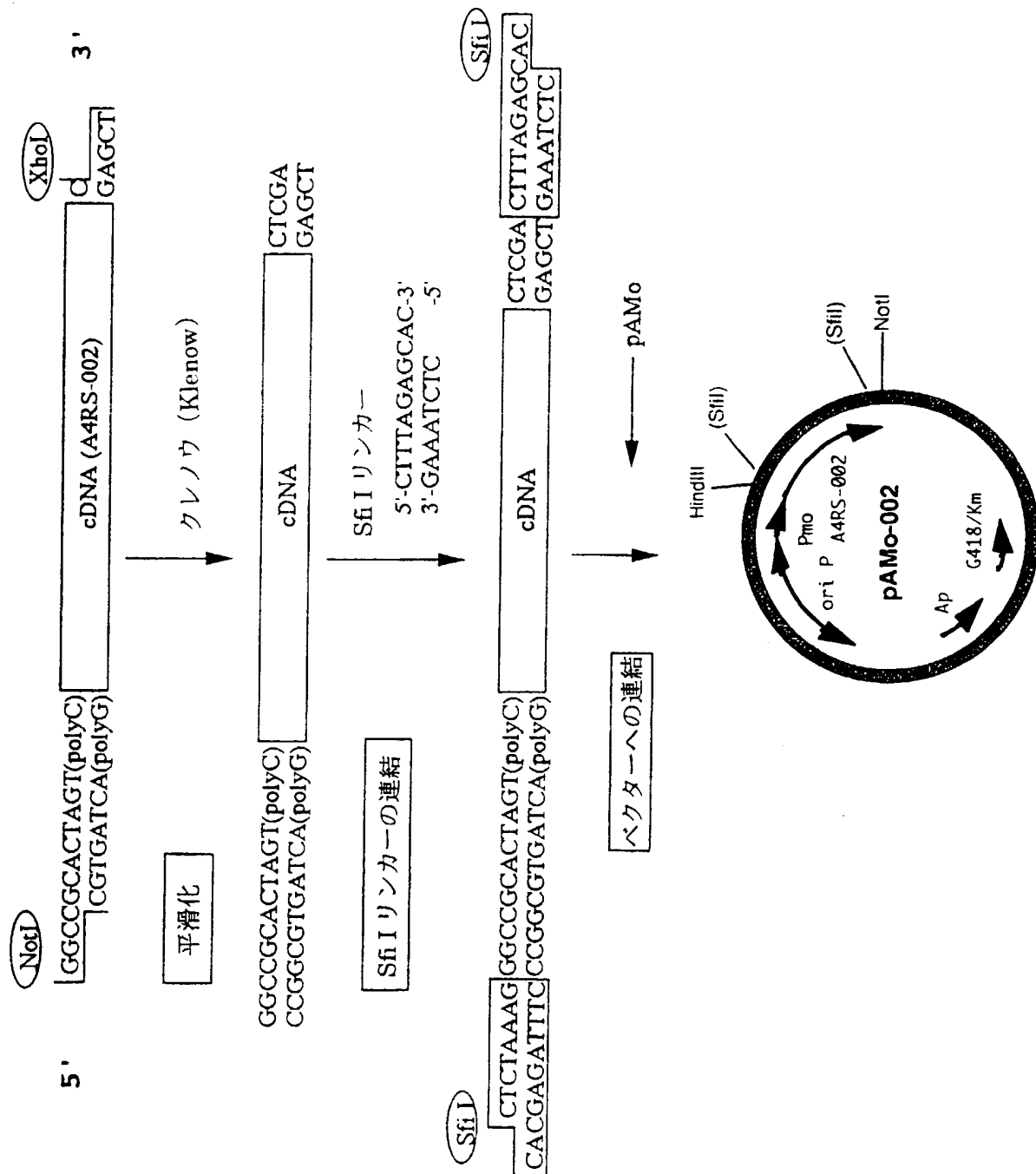


図 6A

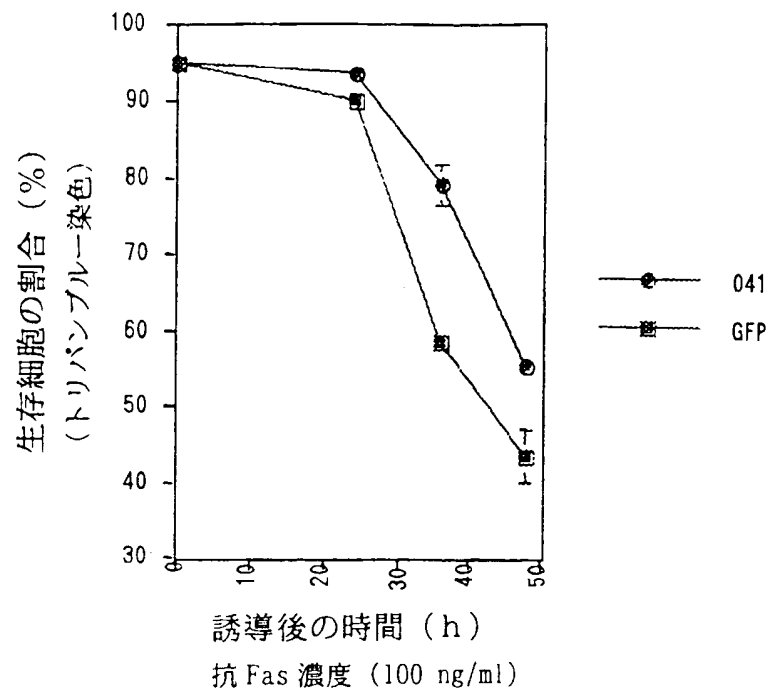


図 6B

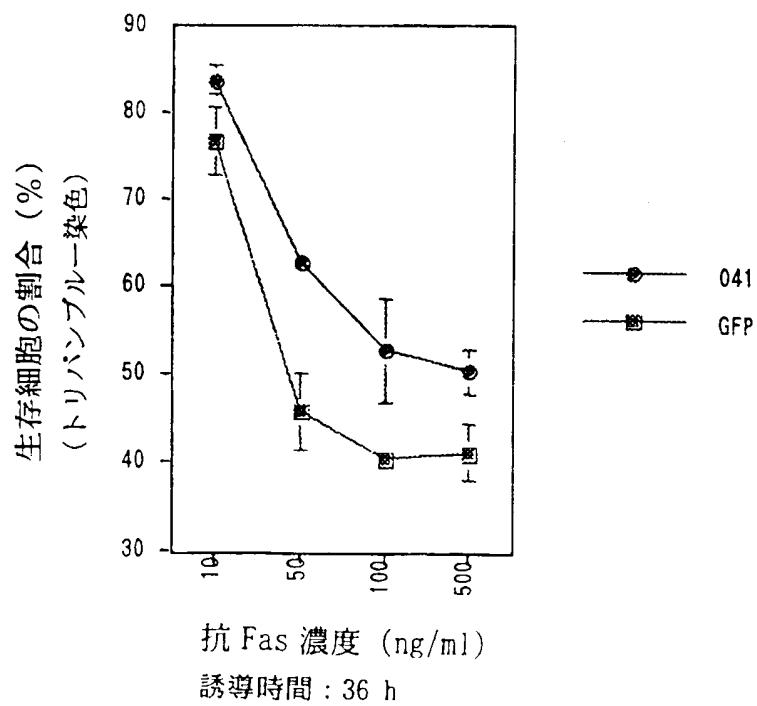


図 7A

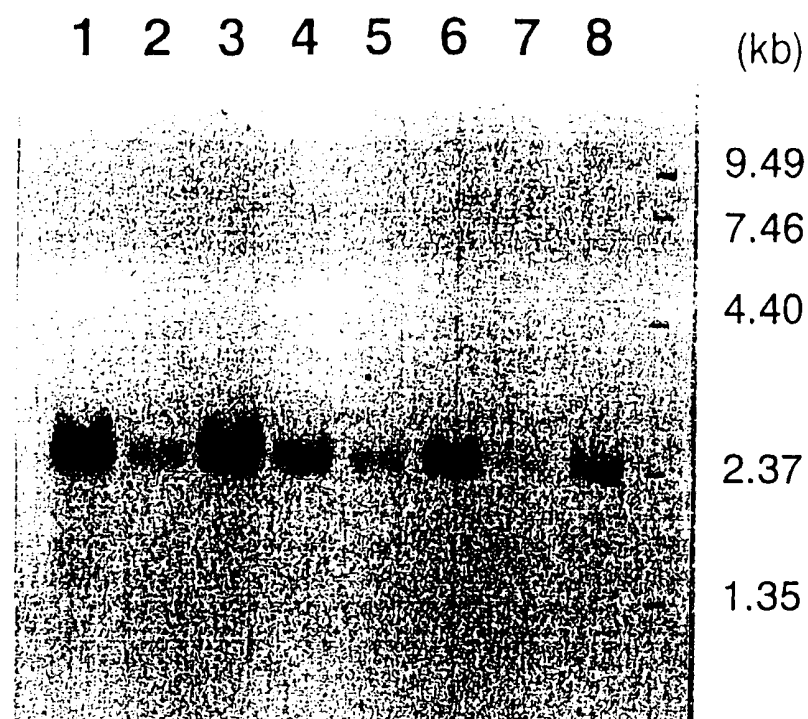
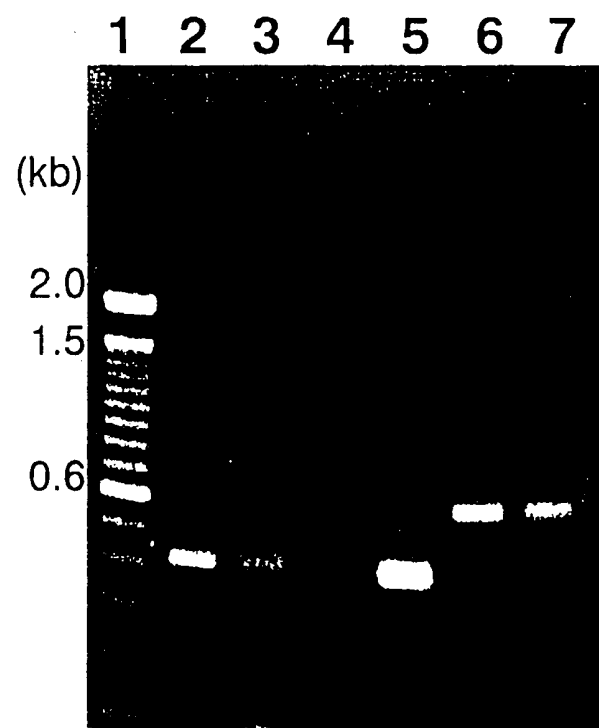


図 7B



A4RS-041

LFG

1 MSNPSAPPPYEDRNPLYPGLPPGGYGQPSV.....LPGGYPAYPGYPQ 44
 1MTRGKLSVANKAPCTEGQQQVHGEKKEAPAVPSAPPSYEE 40
 45 ..PGYGHYPAGYPQMP...PTHMPMPMYGP..GHGYDGEERAVSDSFGP. 86
 41 ATSGEGMKAGAFPAPTAVPLHPSWAYVDPSSSSSYDNGFPPETMSSSPL 90
 87 GEWDDRRKVRHTFIRKVYSIISVQLLITVAIIAIFTFVEPVSAFVRRNVAV 136
 91 SAGMTKKVRRRVFVRKVYTILLIQLLVTLAVVALFTFCDCPCQGLCSGQPGW 140
 137 YVVSYAVFVVTYLILACCGPRRRFPWNIIILLTFTFAMGFMGTISSMY 186
 141 YWASYAVFFATYLTACCSGPRRRFPWNILLTVFTLSMAYLTGMLSSYY 190
 187 QTKAVIIAMIIITAVVSVITFCFQTKVDFTSCTGLFCVLGIVLLVTGIV 236
 191 NTTSVLLCLGITALVCLSVTVFSFQTKFDFTSCTQGVLFVLLMTLFFSGLI 240
 237 TSIVLYFQYVYWLHMLYAALGAICFTLFLAYDTQLVLGNRKHTISPEDI 286
 241 LAILLPFQYVPWLHAVYAAAGAGVFTLFLALDTQLLMGNRRRHSLSPEEYI 290
 287 TGALQIYTDIIYIFTFVLQLMGDRN. 311
 291 FGALNIYLDIIYIFTFFFLQLFGTNRE 316

SEQUENCE LISTING

<110> KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

<120> Shear stress-responsive genes

<130> PH-1064-PCT

<140>

<141>

<150> JP 1999-280976

<151> 1999-10-01

<160> 181

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 3817

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (440).. (1930)

<400> 1

gaattcgggt ggagtcctga aggagggcct gatgtcttca tcattctcaa attcttgtaa 60
gctctgcgtc ggggtgaaacc agacaaagcc gcgagcccag ggatgggagc acgcggggga 120
cggcctgccg gcggggacga cagcattgcg cctgggtgca gcagtggtcg tctcggggaa 180
gggaagatat tttaaggcgt gtctgagcag acggggaggc ttltccaaac ccaggcagct 240
tcgtggcgtg tgcggtttcg acccggtcac acaaagcttc agcatgtcat gtgaggacgg 300
tcgggccctg aaaggaacgc tctcggaatt ggccgcggaa accgatctgc ccgttglgtt 360
tgtgaaacag agaaagatag gcggccatgg tccaaccttg aaggcttalc aggagggcag 420
acttcaaaag ctactaaaa atg aac ggc cct gaa gat ctt ccc aag tcc tat 472

Met Asn Gly Pro Glu Asp Leu Pro Lys Ser Tyr

1

5

10

gac tat gac ctt atc atc att gga ggt ggc tca gga ggt ctg gca gct 520

Asp Tyr Asp Leu Ile Ile Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ala Ala

15

20

25

gct aag gag gca gcc caa tat ggc aag aag gtg atg gtc ctg gac ttt 568

Ala Lys Glu Ala Ala Gln Tyr Gly Lys Lys Val Met Val Leu Asp Phe

30

35

40

gtc act ccc acc cct ctt gga act aga tgg ggt ctt gga gga aca tgt 616

Val Thr Pro Thr Pro Leu Gly Thr Arg Trp Gly Leu Gly Gly Thr Cys

45

50

55

gtg aat gtg ggt tgc ata cct aaa aaa ctg atg cat caa gca gct ttg 664

Val Asn Val Gly Cys Ile Pro Lys Lys Leu Met His Gln Ala Ala Leu

60

65

70

75

tta gga caa gcc ctg caa gac tct cga aat tat gga tgg aaa gtc gag 712

Leu Gly Gln Ala Leu Gln Asp Ser Arg Asn Tyr Gly Trp Lys Val Glu

80

85

90

gag aca gtt aag cat gat tgg gac aga atg ata gaa gct gta cag aat 760

Glu Thr Val Lys His Asp Trp Asp Arg Met Ile Glu Ala Val Gln Asn

95

100

105

cac att ggc tct ttg aat tgg ggc tac cga gta gct ctg cgg gag aaa 808

His Ile Gly Ser Leu Asn Trp Gly Tyr Arg Val Ala Leu Arg Glu Lys

110

115

120

aaa gtc gtc tat gag aat gct tat ggg caa ttt att ggt cct cac agg 856

Lys Val Val Tyr Glu Asn Ala Tyr Gly Gln Phe Ile Gly Pro His Arg

125

130

135

att aag gca aca aat aat aaa ggc aaa gaa aaa att tat tca gca gag 904

Ile Lys Ala Thr Asn Asn Lys Gly Lys Glu Lys Ile Tyr Ser Ala Glu
 140 145 150 155
 agt ttt ctc att gcc act ggt gaa aga cca cgt tac ttg ggc atc cct 952
 Ser Phe Leu Ile Ala Thr Gly Glu Arg Pro Arg Tyr Leu Gly Ile Pro
 160 165 170
 ggt gac aaa gaa tac tgc atc agc agt gat gat ctt ttc tcc ttg cct 1000
 Gly Asp Lys Glu Tyr Cys Ile Ser Ser Asp Asp Leu Phe Ser Leu Pro
 175 180 185
 tac tgc ccg ggt aag acc ctg gtt gtt gga gca tcc tat gtc gct ttg 1048
 Tyr Cys Pro Gly Lys Thr Leu Val Val Gly Ala Ser Tyr Val Ala Leu
 190 195 200
 gag tgc gct gga ttt ctt gct ggt att ggt tta ggc gtc act gtt atg 1096
 Glu Cys Ala Gly Phe Leu Ala Gly Ile Gly Leu Gly Val Thr Val Met
 205 210 215
 gtt agg tcc att ctt ctt aga gga ttt gac cag gac atg gcc aac aaa 1144
 Val Arg Ser Ile Leu Leu Arg Gly Phe Asp Gln Asp Met Ala Asn Lys
 220 225 230 235
 att ggt gaa cac atg gaa gaa cat ggc atc aag ttt ata aga cag ttc 1192
 Ile Gly Glu His Met Glu Glu His Gly Ile Lys Phe Ile Arg Gln Phe
 240 245 250
 gta cca att aaa gtt gaa caa att gaa gca ggg aca cca ggc cga ctc 1240
 Val Pro Ile Lys Val Glu Gln Ile Glu Ala Gly Thr Pro Gly Arg Leu
 255 260 265
 aga gta gta gct cag tcc acc aat agt gag gaa atc att gaa gga gaa 1288
 Arg Val Val Ala Gln Ser Thr Asn Ser Glu Glu Ile Ile Glu Gly Glu
 270 275 280

tat aat acg gtg atg ctg gca ala gga aga gat gct tgc aca aga aaa	1336
Tyr Asn Thr Val Met Leu Ala Ile Gly Arg Asp Ala Cys Thr Arg Lys	
285 290 295	
att ggc tta gaa acc gta ggg gtg aag ata aat gaa aag act gga aaa	1384
Ile Gly Leu Glu Thr Val Gly Val Lys Ile Asn Glu Lys Thr Gly Lys	
300 305 310 315	
ata cct gtc aca gat gaa gaa cag acc aat gtg cct tac atc tat gcc	1432
Ile Pro Val Thr Asp Glu Glu Gln Thr Asn Val Pro Tyr Ile Tyr Ala	
320 325 330	
att ggc gat ata ttg gag gat aag gtg gag ctc acc cca gtt gca atc	1480
Ile Gly Asp Ile Leu Glu Asp Lys Val Glu Leu Thr Pro Val Ala Ile	
335 340 345	
cag gca gga aga ttg ctg gct cag agg ctc tat gca ggt tcc act gtc	1528
Gln Ala Gly Arg Leu Leu Ala Gln Arg Leu Tyr Ala Gly Ser Thr Val	
350 355 360	
aag tgt gac tat gaa aat gtt cca acc act gta ttt act cct ttg gaa	1576
Lys Cys Asp Tyr Glu Asn Val Pro Thr Thr Val Phe Thr Pro Leu Glu	
365 370 375	
tat ggt gct tgt ggc ctt tct gag gag aaa gct gtg gag aag ttt ggg	1624
Tyr Gly Ala Cys Gly Leu Ser Glu Glu Lys Ala Val Glu Lys Phe Gly	
380 385 390 395	
gaa gaa aat att gag gtt tac cat agt tac ttt tgg cca ttg gaa tgg	1672
Glu Glu Asn Ile Glu Val Tyr His Ser Tyr Phe Trp Pro Leu Glu Trp	
400 405 410	
acg att ccg tca aga gat aac aac aaa tgt tat gca aaa ata atc tgt	1720
Thr Ile Pro Ser Arg Asp Asn Asn Lys Cys Tyr Ala Lys Ile Ile Cys	
415 420 425	

aat act aaa gac aat gaa cgt gtt gtg ggc ttt cac gla ctg ggt cca 1768

Asn Thr Lys Asp Asn Glu Arg Val Val Gly Phe His Val Leu Gly Pro

430

435

440

aat gct gga gaa gtt aca caa ggc ttt gca gct gcg ctc aaa tgt gga 1816

Asn Ala Gly Glu Val Thr Gln Gly Phe Ala Ala Ala Leu Lys Cys Gly

445

450

455

ctg acc aaa aag cag ctg gac agc aca att gga atc cac cct gtc tgt 1864

Leu Thr Lys Lys Gln Leu Asp Ser Thr Ile Gly Ile His Pro Val Cys

460

465

470

475

gca gag gla ttc aca aca ttg tct gtg acc aag cgc tct ggg gca agc 1912

Ala Glu Val Phe Thr Thr Leu Ser Val Thr Lys Arg Ser Gly Ala Ser

480

485

490

atc ctc cag gct ggc tgc tgagggttaag cccagctgtg gatgctgttg 1960

Ile Leu Gln Ala Gly Cys

495

ccaagactgc aaaccactgg ctcgtttccg tgeccaaatc caaggcgaag ttttctagag 2020

ggttcttggg ctcttggcac ctgcgtgtcc tgtgtttacc accgcccgaag gcccccttgg 2080

atctcttggg taggagttgg tgaatagaag gcaggcagca tcacactggg gtcactgaca 2140

gacttgaagc tgacatttgg cagggcatcg aagggaatga tccatgaagt caccagtctc 2200

aagcccatgt ggtaggcggg gatggaacaa ctgtcaaatc agtttttagca tgacctttcc 2260

ttgtggatgt tcttattctc gttgtcaagt ttcttagggg tgaatttttt tcttttttct 2320

ccatggtgtt aatgatatta gagatgaaaa acgttagcag ttgatttttg tccaaaagca 2380

agtcatggct agaglatcca tgcaagggtg ctgtttgcat ggaagggata gtttggctcc 2440

cttgaggct atgtaggctt gtcccggaag agagaactgt cctgcagctg aaatggactg 2500

ttctttactg acctgtcag cagtctcttc tctcatatat tccaaaaca agtacaatctg 2560

cgaatcaatic tagccaaatt tgccccgtg tgctacatga tggatgatia ttattttaag 2620

gtctgttttag gaagggaat ggctacttgg ccagccattg cctggcattt ggtagtatag 2680
 tatgattctc accattatit gtcattggagg cagacataca ccagaaatgg gggagaaaca 2740
 glacalatct ttctgtcttt agtttatigt glgctgglet aagcaagctg agatcatttg 2800
 caatggaaaa cactgaactt gtttaaaagt tttctggta gctttagctt tatgctaaaa 2860
 aaaataatga cattgggtat ctatttcttt ctaagacata cattagtagg aaaataagtc 2920
 ttttcattgt tatgatttag ctgttttgtg gtaattgctt tttaaaggaa gttattaata 2980
 tcataagtta ttattaatat ttigaacaca ggtggatgtg aaggattttc atttaaaaac 3040
 caagtggitt tgactttttc tgttgaatga acaacigtgc ctgttggaat tttgcagaa 3100
 gigtttatgc ttgttagca ttcaacttg cattattata aagaggtatt aatgcctcag 3160
 ttatgtgttt glcaatgtac tggctgagga ttctatctca gctgtctttt ctaacttgtt 3220
 aggttagatt ttgaacacgt gcttgtggac atcagcctcc tggcagcagt tcttgaagct 3280
 tctttttcat tctgtctact ctacctgtat ttctcagttg cagcactgag tggtaaaaat 3340
 acatttctgg gccacctcag ggaacccatg catctgcctg gcatttaggc agcagagccc 3400
 ctgaccgtcc cccacaggct ctgcctcag tcttcacttc atttggctgt gtaaagaaat 3460
 gggaaaaggg aaaaggagag agcaattgag gcagttgacc atattcagtt ttatttattt 3520
 atttttaatt tgttttttcc tccaagtcca ccagtcctcg aaattagaac agtaggcggt 3580
 atgagataat caggcctaatt catgttgta ttctcttttc ttagtggagt ggaatgttct 3640
 atccccacaa gaaggattat atcttataga ctgtcttgt tcagattctg tatttaccba 3700
 ttttatlgaa acataacta agttccatgt atttttgtta caaatcttct gaaaaaaaac 3760
 aaaacaatgt gaaacattaa aattaaaagg catataaat aaaaaaaaaa aaaaaaa 3817

<210> 2

<211> 497

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Asn Gly Pro Glu Asp Leu Pro Lys Ser Tyr Asp Tyr Asp Leu Ile

1	5	10	15
Ile Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala			
20	25	30	
Gln Tyr Gly Lys Lys Val Met Val Leu Asp Phe Val Thr Pro Thr Pro			
35	40	45	
Leu Gly Thr Arg Trp Gly Leu Gly Gly Thr Cys Val Asn Val Gly Cys			
50	55	60	
Ile Pro Lys Lys Leu Met His Gln Ala Ala Leu Leu Gly Gln Ala Leu			
65	70	75	80
Gln Asp Ser Arg Asn Tyr Gly Trp Lys Val Glu Glu Thr Val Lys His			
85	90	95	
Asp Trp Asp Arg Met Ile Glu Ala Val Gln Asn His Ile Gly Ser Leu			
100	105	110	
Asn Trp Gly Tyr Arg Val Ala Leu Arg Glu Lys Lys Val Val Tyr Glu			
115	120	125	
Asn Ala Tyr Gly Gln Phe Ile Gly Pro His Arg Ile Lys Ala Thr Asn			
130	135	140	
Asn Lys Gly Lys Glu Lys Ile Tyr Ser Ala Glu Ser Phe Leu Ile Ala			
145	150	155	160
Thr Gly Glu Arg Pro Arg Tyr Leu Gly Ile Pro Gly Asp Lys Glu Tyr			
165	170	175	
Cys Ile Ser Ser Asp Asp Leu Phe Ser Leu Pro Tyr Cys Pro Gly Lys			
180	185	190	
Thr Leu Val Val Gly Ala Ser Tyr Val Ala Leu Glu Cys Ala Gly Phe			
195	200	205	
Leu Ala Gly Ile Gly Leu Gly Val Thr Val Met Val Arg Ser Ile Leu			
210	215	220	

Leu Arg Gly Phe Asp Gln Asp Met Ala Asn Lys Ile Gly Glu His Met
 225 230 235 240
 Glu Glu His Gly Ile Lys Phe Ile Arg Gln Phe Val Pro Ile Lys Val
 245 250 255
 Glu Gln Ile Glu Ala Gly Thr Pro Gly Arg Leu Arg Val Val Ala Gln
 260 265 270
 Ser Thr Asn Ser Glu Glu Ile Ile Glu Gly Glu Tyr Asn Thr Val Met
 275 280 285
 Leu Ala Ile Gly Arg Asp Ala Cys Thr Arg Lys Ile Gly Leu Glu Thr
 290 295 300
 Val Gly Val Lys Ile Asn Glu Lys Thr Gly Lys Ile Pro Val Thr Asp
 305 310 315 320
 Glu Glu Gln Thr Asn Val Pro Tyr Ile Tyr Ala Ile Gly Asp Ile Leu
 325 330 335
 Glu Asp Lys Val Glu Leu Thr Pro Val Ala Ile Gln Ala Gly Arg Leu
 340 345 350
 Leu Ala Gln Arg Leu Tyr Ala Gly Ser Thr Val Lys Cys Asp Tyr Glu
 355 360 365
 Asn Val Pro Thr Thr Val Phe Thr Pro Leu Glu Tyr Gly Ala Cys Gly
 370 375 380
 Leu Ser Glu Glu Lys Ala Val Glu Lys Phe Gly Glu Glu Asn Ile Glu
 385 390 395 400
 Val Tyr His Ser Tyr Phe Trp Pro Leu Glu Trp Thr Ile Pro Ser Arg
 405 410 415
 Asp Asn Asn Lys Cys Tyr Ala Lys Ile Ile Cys Asn Thr Lys Asp Asn
 420 425 430

Glu Arg Val Val Gly Phe His Val Leu Gly Pro Asn Ala Gly Glu Val

435

440

445

Thr Gln Gly Phe Ala Ala Ala Leu Lys Cys Gly Leu Thr Lys Lys Gln

450

455

460

Leu Asp Ser Thr Ile Gly Ile His Pro Val Cys Ala Glu Val Phe Thr

465

470

475

480

Thr Leu Ser Val Thr Lys Arg Ser Gly Ala Ser Ile Leu Gln Ala Gly

485

490

495

Cys

<210> 3

<211> 1487

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (6).. (938)

<400> 3

ggagc atg cgg ggc gcg gcg cgg gcg gca tgg ggg cgc gcg ggg cag ccg 50

Met Arg Gly Ala Ala Arg Ala Ala Trp Gly Arg Ala Gly Gln Pro

1

5

10

15

tgg ccg cga ccc ccc gcc ccg ggc ccg ccc ccg ccg ctc ccg ctg 98

Trp Pro Arg Pro Pro Ala Pro Gly Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Leu

20

25

30

ctg ctc ctg ctc ctg gcc ggg ctg ctg ggc ggc gcg ggc gcg cag tac 146

Leu Leu Leu Leu Leu Ala Gly Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gln Tyr

35

40

45

tcc agc gac cgg tgc agc tgg aag ggg agc ggg ctg acg cac gag gca 194
 Ser Ser Asp Arg Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala
 50 55 60
 cac agg aag gag glg gag cag gtg tat ctg cgc tgt gcg gcg ggt gcc 242
 His Arg Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala Gly Ala
 65 70 75
 gtg gag tgg atg tac cca aca ggt gct ctc atc gtt aac ctg cgg ccc 290
 Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro
 80 85 90 95
 aac acc ttc tcg cct gcc cgg cac ctg acc gtg tgc atc agg tcc ttc 338
 Asn Thr Phe Ser Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg Ser Phe
 100 105 110
 acg gac tcc tcg ggg gcc aat att tat ttg gaa aaa act gga gaa ctg 386
 Thr Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu
 115 120 125
 aga ctg ctg gla ccg gac ggg gac ggc agg ccc ggc cgg gtg cag tgt 434
 Arg Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys
 130 135 140
 ttt ggc ctg gag cag ggc ggc ctg ttc gtg gag gcc acg ccg cag cag 482
 Phe Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln
 145 150 155
 gat atc ggc cgg agg acc aca ggc ttc cag tac gag ctg gtt agg agg 530
 Asp Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg
 160 165 170 175
 cac agg gcg tcg gac ctg cac gag ctg tct gcg ccg tgc cgt ccc tgc 578
 His Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys
 180 185 190

agt gac acc gag gtg ctc cta gcc glc tgc acc agc gac ttc gcc gtt 626
 Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val
 195 200 205
 cga ggc tcc atc cag caa gtt acc cac gag cct gag cgg cag gac tca 674
 Arg Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser
 210 215 220
 gcc atc cac ctg cgc gtg agc aga ctc tat cgg cag aaa agc agg gtc 722
 Ala Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val
 225 230 235
 ttc gag ccg gtg ccc gag ggt gac ggc cac tgg cag ggg cgc glc agg 770
 Phe Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg
 240 245 250 255
 acg ctg ctg gag tgt ggc gtg cgg ccg ggg cat ggc gac ttc ctc ttc 818
 Thr Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe
 260 265 270
 act ggc cac atg cac ttc ggg gag gcg cgg ctc ggc tgt gcc cca cgc 866
 Thr Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg
 275 280 285
 ttc aag gac ttc cag agg atg tac agg gat gcc cag gag agg ggg ctg 914
 Phe Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu
 290 295 300
 aac cct tgt gag gtt ggc acg gac tgactccgtg ggccgctgcc ctctctctcc 968
 Asn Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp
 305 310
 tgatgagtc aaggctgcgg tgggcgctgc ggtcttggtg gggccgtgcg gtgagggcca 1028
 cgcgctggga gccgcgtgcc ctgggccag tctgacct ggtaccgaag ctgtggacgt 1088

tctcgccaca ctcaacccca tgagcttcca gccaaaggatg cccctggccga ttgaaaatgc 1148
 tgtaaaatgc aaactaagtt attatatattt tttttggtaa aaaagaaatg tccataggaa 1208
 acaaatccct glgtcttaaa acgccttggg gtgcggtctg atactgttct cttaaagacgt 1268
 taggagtcac ggcaictggc ctgcggttgg gtgaagcact ggccgttggg cacagtggat 1328
 glgtgaaaag glgccaatca gaggtttat tctcatgacg gaagttttgg agccaaataa 1388
 tacgtttttt attttcattt tttttttaa ggaigagctt tggtectttt caggccgccg 1448
 gttgtttccg tccccgagaa taaagacgag gatccgacc 1487

<210> 4

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Arg Gly Ala Ala Arg Ala Ala Trp Gly Arg Ala Gly Gln Pro Trp

1 5 10 15

Pro Arg Pro Pro Ala Pro Gly Pro Pro Pro Pro Leu Pro Leu Leu

20 25 30

Leu Leu Leu Leu Ala Gly Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gln Tyr Ser

35 40 45

Ser Asp Arg Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala His

50 55 60

Arg Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala Gly Ala Val

65 70 75 80

Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn

85 90 95

Thr Phe Ser Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg Ser Phe Thr

100 105 110

Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg

115

120

125

Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys Phe

130

135

140

Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp

145

150

155

160

Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg His

165

170

175

Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser

180

185

190

Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val Arg

195

200

205

Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser Ala

210

215

220

Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe

225

230

235

240

Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg Thr

245

250

255

Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe Thr

260

265

270

Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe

275

280

285

Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu Asn

290

295

300

Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp

305

310

<210> 5

<211> 2820

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (49).. (2664)

<400> 5

ctcccaaage agaattgcag ctgccgccgc cgccacctcc aggccact atg gcg cct 57

Met Ala Pro

1

ggg gct gcc cag gag ctt cag gcc aag ttg gca gag atc gga gct ccg 105

Gly Ala Ala Gln Glu Leu Gln Ala Lys Leu Ala Glu Ile Gly Ala Pro

5

10

15

atc cag ggt aat cgc gag gag ctg gtg gag cgg ctg cag agc tac acc 153

Ile Gln Gly Asn Arg Glu Glu Leu Val Glu Arg Leu Gln Ser Tyr Thr

20

25

30

35

cgc cag act ggc atc gtg ctg aat cgg ccg gtt ttg aga ggg gaa gat 201

Arg Gln Thr Gly Ile Val Leu Asn Arg Pro Val Leu Arg Gly Glu Asp

40

45

50

ggg gac aaa gcc gct cca cct ccc atg tgc gca cag ctc cct gga att 249

Gly Asp Lys Ala Ala Pro Pro Pro Met Ser Ala Gln Leu Pro Gly Ile

55

60

65

ccc atg cca cca cca cct ttg gga ctc ccc cct ctg cag cct cct ccg 297

Pro Met Pro Pro Pro Pro Leu Gly Leu Pro Pro Leu Gln Pro Pro Pro

70

75

80

cca ccc cca cca cct cca cca ggc ctt ggc ctt ggc ttt cct atg gcc 345

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Leu Gly Leu Gly Phe Pro Met Ala
 85 90 95
 cac cca cca aal ttg ggg ccc ccg cct cct ctc cgt gtg ggt gag cca 393
 His Pro Pro Asn Leu Gly Pro Pro Pro Pro Leu Arg Val Gly Glu Pro
 100 105 110 115
 gtg gca ctg tca gag gag gag cgg ctg aag ttg gct cag cag cag gcg 441
 Val Ala Leu Ser Glu Glu Glu Arg Leu Lys Leu Ala Gln Gln Gln Ala
 120 125 130
 gca ttg ctg atg cag cag gag gag cgt gcc aag cag cag gga gat cat 489
 Ala Leu Leu Met Gln Gln Glu Glu Arg Ala Lys Gln Gln Gly Asp His
 135 140 145
 tcg ctg aag gaa cat gag ctc ttg gag cag cag aag cgg gca gct gtg 537
 Ser Leu Lys Glu His Glu Leu Leu Glu Gln Gln Lys Arg Ala Ala Val
 150 155 160
 tta ctg gag cag gaa cga cag cag gag att gcc aag atg ggc acc cca 585
 Leu Leu Glu Gln Glu Arg Gln Gln Glu Ile Ala Lys Met Gly Thr Pro
 165 170 175
 gtc cct cgg ccc cca caa gac atg ggc cag att ggt gtg cgc act cct 633
 Val Pro Arg Pro Pro Gln Asp Met Gly Gln Ile Gly Val Arg Thr Pro
 180 185 190 195
 ctg ggt cct cga gta gct gct cca gtg ggc cca gtg ggc ccc act cct 681
 Leu Gly Pro Arg Val Ala Ala Pro Val Gly Pro Val Gly Pro Thr Pro
 200 205 210
 aca gtt ttg ccc atg gga gcc cct gtt ccc cgg cct cgt ggt ccc cca 729
 Thr Val Leu Pro Met Gly Ala Pro Val Pro Arg Pro Arg Gly Pro Pro
 215 220 225

ccg ccc cct gga gat gag aac aga gag atg gat gac ccc tct gtg ggc 777
 Pro Pro Pro Gly Asp Glu Asn Arg Glu Met Asp Asp Pro Ser Val Gly
 230 235 240
 ccc aag atc ccc cag gct ttg gag aag atc ctg cag ctg aag gag agc 825
 Pro Lys Ile Pro Gln Ala Leu Glu Lys Ile Leu Gln Leu Lys Glu Ser
 245 250 255
 cgc cag gaa gag atg aat tct cag cag gag gaa gag gaa atg gaa aca 873
 Arg Gln Glu Glu Met Asn Ser Gln Gln Glu Glu Glu Glu Met Glu Thr
 260 265 270 275
 gat gct cgc tgc tcc ctg ggc cag tca gcg tca gag act gag gag gac 921
 Asp Ala Arg Ser Ser Leu Gly Gln Ser Ala Ser Glu Thr Glu Glu Asp
 280 285 290
 aca gtg tcc gta tct aaa aag gag aaa aac cgg aag cgt agg aac cga 969
 Thr Val Ser Val Ser Lys Lys Glu Lys Asn Arg Lys Arg Arg Asn Arg
 295 300 305
 aag aag aag aaa aag ccc cag cgg gtg cga ggg gtg tcc tct gag agc 1017
 Lys Lys Lys Lys Lys Pro Gln Arg Val Arg Gly Val Ser Ser Glu Ser
 310 315 320
 tct ggg gac cgg gag aaa gac tca acc cgg tcc cgt ggc tct gat tcc 1065
 Ser Gly Asp Arg Glu Lys Asp Ser Thr Arg Ser Arg Gly Ser Asp Ser
 325 330 335
 cca gca gct gat gtt gag att gag tat gtg act gaa gaa cct gaa att 1113
 Pro Ala Ala Asp Val Glu Ile Glu Tyr Val Thr Glu Glu Pro Glu Ile
 340 345 350 355
 tac gag ccc aac ttt atc ttc ttt aag agg atc ttt gag gct ttt aag 1161
 Tyr Glu Pro Asn Phe Ile Phe Phe Lys Arg Ile Phe Glu Ala Phe Lys
 360 365 370

ctc act gat gat gtg aag aag gag aaa gag aaa gag cca gag aaa ctt 1209
 Leu Thr Asp Asp Val Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Pro Glu Lys Leu
 375 380 385
 gag aaa ctg gag aac tct gca gcc ccc aag aag aag gga ttt gaa gag 1257
 Asp Lys Leu Glu Asn Ser Ala Ala Pro Lys Lys Lys Gly Phe Glu Glu
 390 395 400
 gag cac aag gag agt gat gat gac agc agt gat gac gag cag gaa aag 1305
 Glu His Lys Asp Ser Asp Asp Asp Ser Ser Asp Asp Glu Gln Glu Lys
 405 410 415
 aag cca gaa gcc ccc aag ctg tcc aag aag aag ttg cgc cga atg aac 1353
 Lys Pro Glu Ala Pro Lys Leu Ser Lys Lys Lys Leu Arg Arg Met Asn
 420 425 430 435
 cgc ttc act gtg gct gaa ctc aag cag ctg gtg gct cgg ccc gat gtc 1401
 Arg Phe Thr Val Ala Glu Leu Lys Gln Leu Val Ala Arg Pro Asp Val
 440 445 450
 gtg gag atg cac gat gtg aca gcg cag gac cct aag ctc ttg gtt cac 1449
 Val Glu Met His Asp Val Thr Ala Gln Asp Pro Lys Leu Leu Val His
 455 460 465
 ctc aag gcc act cgg aac tct gtg cct gtg cca cgc cac tgg tgt ttt 1497
 Leu Lys Ala Thr Arg Asn Ser Val Pro Val Pro Arg His Trp Cys Phe
 470 475 480
 aag cgc aaa tac ctg cag ggc aaa cgg ggc att gag aag ccc ccc ttc 1545
 Lys Arg Lys Tyr Leu Gln Gly Lys Arg Gly Ile Glu Lys Pro Pro Phe
 485 490 495
 gag ctg cca gac ttc atc aaa cgc aca ggc atc cag gag atg cga gag 1593
 Glu Leu Pro Asp Phe Ile Lys Arg Thr Gly Ile Gln Glu Met Arg Glu

500	505	510	515	
gcc ctg cag gag aag gaa gaa cag aag acc atg aag tca aaa atg cga				1641
Ala Leu Gln Glu Lys Glu Glu Gln Lys Thr Met Lys Ser Lys Met Arg				
	520	525	530	
gag aaa gtt cgg cct aag atg ggc aaa att gac atc gac tac cag aaa				1689
Glu Lys Val Arg Pro Lys Met Gly Lys Ile Asp Ile Asp Tyr Gln Lys				
	535	540	545	
ctg cat gat gcc ttc ttc aag tgg cag acc aag cca aag ctg acc atc				1737
Leu His Asp Ala Phe Phe Lys Trp Gln Thr Lys Pro Lys Leu Thr Ile				
	550	555	560	
cat ggg gac ctg tac tat gag ggg aag gag ttc gag aca cga ctg aag				1785
His Gly Asp Leu Tyr Tyr Glu Gly Lys Glu Phe Glu Thr Arg Leu Lys				
	565	570	575	
gag aag aag cca gga gat ctg tct gat gag cta agg att tcc ttg ggg				1833
Glu Lys Lys Pro Gly Asp Leu Ser Asp Glu Leu Arg Ile Ser Leu Gly				
580	585	590	595	
atg cca gla gga cca aat gcc cac aag gtc cct ccc cca tgg ctg att				1881
Met Pro Val Gly Pro Asn Ala His Lys Val Pro Pro Pro Trp Leu Ile				
	600	605	610	
gcc atg cag cga tat gga cca ccc cca tgg tat ccc aac ctg aaa atc				1929
Ala Met Gln Arg Tyr Gly Pro Pro Pro Ser Tyr Pro Asn Leu Lys Ile				
	615	620	625	
cct ggg ctg aac tgg ccc atc cct gag agc tgt tcc ttt ggg tac cat				1977
Pro Gly Leu Asn Ser Pro Ile Pro Glu Ser Cys Ser Phe Gly Tyr His				
	630	635	640	
gct ggt ggc tgg ggc aaa cct cca gtg gat gag act ggg aaa ccg ctc				2025
Ala Gly Gly Trp Gly Lys Pro Pro Val Asp Glu Thr Gly Lys Pro Leu				

645	650	655	
tal ggg gac gtg ttt gga acc aat gct gct gaa ttt cag acc aag act			2073
Tyr Gly Asp Val Phe Gly Thr Asn Ala Ala Glu Phe Gln Thr Lys Thr			
660	665	670	675
gag gaa gaa gag att gat cgg acc cct tgg ggg gaa ctg gaa cca tct			2121
Glu Glu Glu Glu Ile Asp Arg Thr Pro Trp Gly Glu Leu Glu Pro Ser			
680	685	690	
gat gaa gaa tcc tca gaa gaa gag gaa gag gaa gaa agt gat gaa gac			2169
Asp Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ser Asp Glu Asp			
695	700	705	
aaa cca gat gag aca ggc ttt att acc cct gca gac agt ggc ctt atc			2217
Lys Pro Asp Glu Thr Gly Phe Ile Thr Pro Ala Asp Ser Gly Leu Ile			
710	715	720	
act cct gga ggc ttt tca tca gtg cct gct gga atg gag acc cct gaa			2265
Thr Pro Gly Gly Phe Ser Ser Val Pro Ala Gly Met Glu Thr Pro Glu			
725	730	735	
ctc att gag ctg agg aag aag aag att gag gag gcg atg gac gga agt			2313
Leu Ile Glu Leu Arg Lys Lys Lys Ile Glu Glu Ala Met Asp Gly Ser			
740	745	750	755
gag aca cct cag ctc ttc act gtg ttg cca gag aag aga aca gcc act			2361
Glu Thr Pro Gln Leu Phe Thr Val Leu Pro Glu Lys Arg Thr Ala Thr			
760	765	770	
glt gga ggg gcc atg atg gga tca acc cac att tat gac atg tcc acg			2409
Val Gly Gly Ala Met Met Gly Ser Thr His Ile Tyr Asp Met Ser Thr			
775	780	785	
glt atg agc cgg aag ggc ccg gct cct gag ctg caa ggt gtg gaa gtg			2457

Val Met Ser Arg Lys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Gln Gly Val Glu Val

790

795

800

gcg ctg gcg cct gaa gag ttg gag ctg gat cct atg gcc atg acc cag 2505

Ala Leu Ala Pro Glu Glu Leu Glu Leu Asp Pro Met Ala Met Thr Gln

805

810

815

aag tat gag gag cat gtg cgg gag cag cag gct caa gta gag aag gag 2553

Lys Tyr Glu Glu His Val Arg Glu Gln Gln Ala Gln Val Glu Lys Glu

820

825

830

835

gac ttc agt gac atg gtg gct gag cac gct gcc aaa cag aag caa aaa 2601

Asp Phe Ser Asp Met Val Ala Glu His Ala Ala Lys Gln Lys Gln Lys

840

845

850

aaa cgg aaa gct cag ccc cag gac agc cgt ggg ggc agc aag aaa tat 2649

Lys Arg Lys Ala Gln Pro Gln Asp Ser Arg Gly Gly Ser Lys Lys Tyr

855

860

865

aag gag ttc aag ttt taggtccct cacactagcc ctttttttgg ccctacgtct 2704

Lys Glu Phe Lys Phe

870

ggatgccctgg gcttcacaca agaaccacct ctcccgagc tccaaggac ttgtcatctc 2764

atgtttcttat tttagacctg ttttgtaaataaagctgttt cccaaggaaa gagatg 2820

<210> 6

<211> 872

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Pro Gly Ala Ala Gln Glu Leu Gln Ala Lys Leu Ala Glu Ile

1

5

10

15

Gly Ala Pro Ile Gln Gly Asn Arg Glu Glu Leu Val Glu Arg Leu Gln

20

25

30

Ser Tyr Thr Arg Gln Thr Gly Ile Val Leu Asn Arg Pro Val Leu Arg

35

40

45

Gly Glu Asp Gly Asp Lys Ala Ala Pro Pro Pro Met Ser Ala Gln Leu

50

55

60

Pro Gly Ile Pro Met Pro Pro Pro Pro Leu Gly Leu Pro Pro Leu Gln

65

70

75

80

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Leu Gly Leu Gly Phe

85

90

95

Pro Met Ala His Pro Pro Asn Leu Gly Pro Pro Pro Pro Leu Arg Val

100

105

110

Gly Glu Pro Val Ala Leu Ser Glu Glu Glu Arg Leu Lys Leu Ala Gln

115

120

125

Gln Gln Ala Ala Leu Leu Met Gln Gln Glu Glu Arg Ala Lys Gln Gln

130

135

140

Gly Asp His Ser Leu Lys Glu His Glu Leu Leu Glu Gln Gln Lys Arg

145

150

155

160

Ala Ala Val Leu Leu Glu Gln Glu Arg Gln Gln Glu Ile Ala Lys Met

165

170

175

Gly Thr Pro Val Pro Arg Pro Pro Gln Asp Met Gly Gln Ile Gly Val

180

185

190

Arg Thr Pro Leu Gly Pro Arg Val Ala Ala Pro Val Gly Pro Val Gly

195

200

205

Pro Thr Pro Thr Val Leu Pro Met Gly Ala Pro Val Pro Arg Pro Arg

210

215

220

Gly Pro Pro Pro Pro Pro Gly Asp Glu Asn Arg Glu Met Asp Asp Pro

225	230	235	240
Ser Val Gly Pro Lys Ile Pro Gln Ala Leu Glu Lys Ile Leu Gln Leu			
	245	250	255
Lys Glu Ser Arg Gln Glu Glu Met Asn Ser Gln Gln Glu Glu Glu Glu			
	260	265	270
Met Glu Thr Asp Ala Arg Ser Ser Leu Gly Gln Ser Ala Ser Glu Thr			
	275	280	285
Glu Glu Asp Thr Val Ser Val Ser Lys Lys Glu Lys Asn Arg Lys Arg			
	290	295	300
Arg Asn Arg Lys Lys Lys Lys Lys Pro Gln Arg Val Arg Gly Val Ser			
305	310	315	320
Ser Glu Ser Ser Gly Asp Arg Glu Lys Asp Ser Thr Arg Ser Arg Gly			
	325	330	335
Ser Asp Ser Pro Ala Ala Asp Val Glu Ile Glu Tyr Val Thr Glu Glu			
	340	345	350
Pro Glu Ile Tyr Glu Pro Asn Phe Ile Phe Phe Lys Arg Ile Phe Glu			
	355	360	365
Ala Phe Lys Leu Thr Asp Asp Val Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu Pro			
	370	375	380
Glu Lys Leu Asp Lys Leu Glu Asn Ser Ala Ala Pro Lys Lys Lys Gly			
385	390	395	400
Phe Glu Glu Glu His Lys Asp Ser Asp Asp Asp Ser Ser Asp Asp Glu			
	405	410	415
Gln Glu Lys Lys Pro Glu Ala Pro Lys Leu Ser Lys Lys Lys Leu Arg			
	420	425	430
Arg Met Asn Arg Phe Thr Val Ala Glu Leu Lys Gln Leu Val Ala Arg			

435	440	445	
Pro Asp Val Val Glu Met His Asp Val Thr Ala Gln Asp Pro Lys Leu			
450	455	460	
Leu Val His Leu Lys Ala Thr Arg Asn Ser Val Pro Val Pro Arg His			
465	470	475	480
Trp Cys Phe Lys Arg Lys Tyr Leu Gln Gly Lys Arg Gly Ile Glu Lys			
485	490	495	
Pro Pro Phe Glu Leu Pro Asp Phe Ile Lys Arg Thr Gly Ile Gln Glu			
500	505	510	
Met Arg Glu Ala Leu Gln Glu Lys Glu Glu Gln Lys Thr Met Lys Ser			
515	520	525	
Lys Met Arg Glu Lys Val Arg Pro Lys Met Gly Lys Ile Asp Ile Asp			
530	535	540	
Tyr Gln Lys Leu His Asp Ala Phe Phe Lys Trp Gln Thr Lys Pro Lys			
545	550	555	560
Leu Thr Ile His Gly Asp Leu Tyr Tyr Glu Gly Lys Glu Phe Glu Thr			
565	570	575	
Arg Leu Lys Glu Lys Lys Pro Gly Asp Leu Ser Asp Glu Leu Arg Ile			
580	585	590	
Ser Leu Gly Met Pro Val Gly Pro Asn Ala His Lys Val Pro Pro Pro			
595	600	605	
Trp Leu Ile Ala Met Gln Arg Tyr Gly Pro Pro Pro Ser Tyr Pro Asn			
610	615	620	
Leu Lys Ile Pro Gly Leu Asn Ser Pro Ile Pro Glu Ser Cys Ser Phe			
625	630	635	640
Gly Tyr His Ala Gly Gly Trp Gly Lys Pro Pro Val Asp Glu Thr Gly			
645	650	655	

Lys Pro Leu Tyr Gly Asp Val Phe Gly Thr Asn Ala Ala Glu Phe Gln
 660 665 670
 Thr Lys Thr Glu Glu Glu Glu Ile Asp Arg Thr Pro Trp Gly Glu Leu
 675 680 685
 Glu Pro Ser Asp Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ser
 690 695 700
 Asp Glu Asp Lys Pro Asp Glu Thr Gly Phe Ile Thr Pro Ala Asp Ser
 705 710 715 720
 Gly Leu Ile Thr Pro Gly Gly Phe Ser Ser Val Pro Ala Gly Met Glu
 725 730 735
 Thr Pro Glu Leu Ile Glu Leu Arg Lys Lys Lys Ile Glu Glu Ala Met
 740 745 750
 Asp Gly Ser Glu Thr Pro Gln Leu Phe Thr Val Leu Pro Glu Lys Arg
 755 760 765
 Thr Ala Thr Val Gly Gly Ala Met Met Gly Ser Thr His Ile Tyr Asp
 770 775 780
 Met Ser Thr Val Met Ser Arg Lys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Gln Gly
 785 790 795 800
 Val Glu Val Ala Leu Ala Pro Glu Glu Leu Glu Leu Asp Pro Met Ala
 805 810 815
 Met Thr Gln Lys Tyr Glu Glu His Val Arg Glu Gln Gln Ala Gln Val
 820 825 830
 Glu Lys Glu Asp Phe Ser Asp Met Val Ala Glu His Ala Ala Lys Gln
 835 840 845
 Lys Gln Lys Lys Arg Lys Ala Gln Pro Gln Asp Ser Arg Gly Gly Ser
 850 855 860

Lys Lys Tyr Lys Glu Phe Lys Phe

865

870

<210> 7

<211> 2433

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (214).. (1146)

<400> 7

atgccagccc caaacctcat ccctagtgga ggccttgctg atgtggaagt ggccagggcc 60
ctcatggttag gctgggcaga agcccaagaa caggctctaa agctgctaaa cccggcagtc 120
ctgggccccc gaggtctctg ccagtcigac agtgctcttg gcactgctca aaggccccag 180
cagctggggg tccccgtcag cccgtgagcg gcc atg tcc aac ccc agc gcc cca 234

Met Ser Asn Pro Ser Ala Pro

1

5

cca cca tat gaa gac cgc aac ccc ctg tac cca ggc cct ccg ccc cct 282

Pro Pro Tyr Glu Asp Arg Asn Pro Leu Tyr Pro Gly Pro Pro Pro Pro

10

15

20

ggg ggc tat ggg cag cca tct gtc ctg cca gga ggg tat cct gcc tac 330

Gly Gly Tyr Gly Gln Pro Ser Val Leu Pro Gly Gly Tyr Pro Ala Tyr

25

30

35

cct ggc tac ccg cag cct ggc tac ggt cac cct gct ggc tac cca cag 378

Pro Gly Tyr Pro Gln Pro Gly Tyr Gly His Pro Ala Gly Tyr Pro Gln

40

45

50

55

ccc atg ccc ccc acc cac ccg atg ccc atg aac tac ggc cca ggc cat 426

Pro Met Pro Pro Thr His Pro Met Pro Met Asn Tyr Gly Pro Gly His
 60 65 70
 ggc tat gat ggg gag gag aga gcg gtg agt gat agc ttc ggg cct gga 474
 Gly Tyr Asp Gly Glu Glu Arg Ala Val Ser Asp Ser Phe Gly Pro Gly
 75 80 85
 gag tgg gat gac cgg aaa gtg cga cac act ttt atc cga aag gtt tac 522
 Glu Trp Asp Asp Arg Lys Val Arg His Thr Phe Ile Arg Lys Val Tyr
 90 95 100
 tcc atc atc tcc gtg cag ctg ctc atc act gtg gcc atc att gct atc 570
 Ser Ile Ile Ser Val Gln Leu Leu Ile Thr Val Ala Ile Ile Ala Ile
 105 110 115
 ttc acc ttt gtg gaa cct gtc agc gcc ttt gtg agg aga aat gtg gct 618
 Phe Thr Phe Val Glu Pro Val Ser Ala Phe Val Arg Arg Asn Val Ala
 120 125 130 135
 gtc tac tac gtg tcc tat gct gtc ttc gtt gtc acc tac ctg atc ctt 666
 Val Tyr Tyr Val Ser Tyr Ala Val Phe Val Val Thr Tyr Leu Ile Leu
 140 145 150
 gcc tgc tgc cag gga ccc aga cgc cgt ttc cca tgg aac atc att ctg 714
 Ala Cys Cys Gln Gly Pro Arg Arg Arg Phe Pro Trp Asn Ile Ile Leu
 155 160 165
 ctg acc ctt ttt act ttt gcc atg ggc ttc atg acg ggc acc att tcc 762
 Leu Thr Leu Phe Thr Phe Ala Met Gly Phe Met Thr Gly Thr Ile Ser
 170 175 180
 agt atg tac caa acc aaa gcc gtc atc att gca atg atc atc act gcg 810
 Ser Met Tyr Gln Thr Lys Ala Val Ile Ile Ala Met Ile Ile Thr Ala
 185 190 195
 gtg gta tcc att tca gtc acc atc ttc tgc ttt cag acc aag gtg gac 858

Val Val Ser Ile Ser Val Thr Ile Phe Cys Phe Gln Thr Lys Val Asp
 200 205 210 215
 ttc acc tgc tgc aca ggc ctc ttc tgt gtc ctg gga att gtg ctc ctg 906
 Phe Thr Ser Cys Thr Gly Leu Phe Cys Val Leu Gly Ile Val Leu Leu
 220 225 230
 gtg act ggg att gtc act agc att gig ctc tac ttc caa tac gtt tac 954
 Val Thr Gly Ile Val Thr Ser Ile Val Leu Tyr Phe Gln Tyr Val Tyr
 235 240 245
 tgg ctc cac atg ctc tat gct gct ctg ggg gcc att tgt ttc acc ctg 1002
 Trp Leu His Met Leu Tyr Ala Ala Leu Gly Ala Ile Cys Phe Thr Leu
 250 255 260
 ttc ctg gct tac gac aca cag ctg gtc ctg ggg aac cgg aag cac acc 1050
 Phe Leu Ala Tyr Asp Thr Gln Leu Val Leu Gly Asn Arg Lys His Thr
 265 270 275
 atc agc ccc gag gac tac atc act ggc gcc ctg cag att tac aca gac 1098
 Ile Ser Pro Glu Asp Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Gln Ile Tyr Thr Asp
 280 285 290 295
 atc atc tac atc ttc acc ttt gtg ctg cag ctg atg ggg gat cgc aat 1146
 Ile Ile Tyr Ile Phe Thr Phe Val Leu Gln Leu Met Gly Asp Arg Asn
 300 305 310
 taaggagcaa gccccattt tcacccgac ctgggctctc ccttccaagc tagagggtg 1206
 ggccclatga ctgtggctg ggccttaggc cctttcctt ccccttgagt aacatgcca 1266
 gtttccttc tgtcctggag acaggtggcc tctctggcta tggatgtgtg ggtacttgg 1326
 ggggacggag gagctagga ctaactgttg ctcttggtgg gcttggcagg gactaggctg 1386
 aagatgtgtc ttctccccgc cactactgt atgacaccac attcttcccta acagctgggg 1446
 ttgtgaggaa tatgaaaaga gcctattcga tagctagaag ggaatatgaa aggtagaagt 1506

gacttcaagg tcacgagggt cccctcccac ctctgtcaca ggcttcttga ctacgtagtt 1566
 ggagctattt ctccccccag caaagccaga gagctttgtc cccggcctcc tggacacata 1626
 ggccattatc ctgtattcct ttggcttggc atctttllagc tcaggaaggt agaagagatc 1686
 tgtgccccatg ggctctcttg ctccaatccc ttcttgttgc agtgacatat gtattgttta 1746
 tctggggttag ggaatggggga cagataatag aacgagcaaa gtaacctata caggccagca 1806
 tggaacagca tctccccctgg gcttgcctct ggcttgtgac gctataagac agagcaggcc 1866
 acatgtggcc atctgtctcc cattcttgaa agctgtctggg gccctcttgc aggccttctgg 1926
 atctctgggc agagtgaact ctgtcttctt gtaattcaggc agctcagagc agaaagtaag 1986
 gggcagagtc atacgtgtgg ccaggaagta gccagggtga agagagactc ggtgcgggca 2046
 gggagaatgc ctgggggtcc ctccactggc tagggagata ccgaagccta ctgttggtact 2106
 gaagacttct gggttcttgc ctctgtctaa cccaggagg gtcctaagag gaaggtgact 2166
 tcctctcgtt tgtcttaagt tgcactgggg gatttctgac ttgaggccca tcctctccagc 2226
 cagccactgc ctcttttgta atattaagt ccttgagctg gaatggggaa gggggacaag 2286
 ggtcagtcctg tcgggtgggg gcagaaatca aatcagccca aggatatagt taggattaat 2346
 tacttaatat agaaatccia actatatcac acaaaggat acaactataa atgtaataaa 2406
 atttatgtct agaagtt 2423

<210> 8

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ser Asn Pro Ser Ala Pro Pro Pro Tyr Glu Asp Arg Asn Pro Leu

1

5

10

15

Tyr Pro Gly Pro Pro Pro Pro Gly Gly Tyr Gly Gln Pro Ser Val Leu

20

25

30

Pro Gly Gly Tyr Pro Ala Tyr Pro Gly Tyr Pro Gln Pro Gly Tyr Gly

35	40	45	
His Pro Ala Gly Tyr Pro Gln Pro Met Pro Pro Thr His Pro Met Pro			
50	55	60	
Met Asn Tyr Gly Pro Gly His Gly Tyr Asp Gly Glu Glu Arg Ala Val			
65	70	75	80
Ser Asp Ser Phe Gly Pro Gly Glu Trp Asp Asp Arg Lys Val Arg His			
85	90	95	
Thr Phe Ile Arg Lys Val Tyr Ser Ile Ile Ser Val Gln Leu Leu Ile			
100	105	110	
Thr Val Ala Ile Ile Ala Ile Phe Thr Phe Val Glu Pro Val Ser Ala			
115	120	125	
Phe Val Arg Arg Asn Val Ala Val Tyr Tyr Val Ser Tyr Ala Val Phe			
130	135	140	
Val Val Thr Tyr Leu Ile Leu Ala Cys Cys Gln Gly Pro Arg Arg Arg			
145	150	155	160
Phe Pro Trp Asn Ile Ile Leu Leu Thr Leu Phe Thr Phe Ala Met Gly			
165	170	175	
Phe Met Thr Gly Thr Ile Ser Ser Met Tyr Gln Thr Lys Ala Val Ile			
180	185	190	
Ile Ala Met Ile Ile Thr Ala Val Val Ser Ile Ser Val Thr Ile Phe			
195	200	205	
Cys Phe Gln Thr Lys Val Asp Phe Thr Ser Cys Thr Gly Leu Phe Cys			
210	215	220	
Val Leu Gly Ile Val Leu Leu Val Thr Gly Ile Val Thr Ser Ile Val			
225	230	235	240
Leu Tyr Phe Gln Tyr Val Tyr Trp Leu His Met Leu Tyr Ala Ala Leu			
245	250	255	

Gly Ala Ile Cys Phe Thr Leu Phe Leu Ala Tyr Asp Thr Gln Leu Val

260

265

270

Leu Gly Asn Arg Lys His Thr Ile Ser Pro Glu Asp Tyr Ile Thr Gly

275

280

285

Ala Leu Gln Ile Tyr Thr Asp Ile Ile Tyr Ile Phe Thr Phe Val Leu

290

295

300

Gln Leu Met Gly Asp Arg Asn

305

310

<210> 9

<211> 4049

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (86).. (2710)

<400> 9

ccteggccct ccgcctcctc cccctcctct tctcgtcttc agccgctcct ctgcgcgcgc 60

cctccacagc cigggcctcg ccgcg atg ccg gag aag agg ccc ttc gag cgg 112

Met Pro Glu Lys Arg Pro Phe Glu Arg

1

5

ctg cct gcc gal gtc tcc ccc atc aac tac agc ctt tgc ctc aag ccc 160

Leu Pro Ala Asp Val Ser Pro Ile Asn Tyr Ser Leu Cys Leu Lys Pro

10

15

20

25

gac ttg ctg gac ttc acc ttc gag ggc aag ctg gag gcc gcc gcc cag 208

Asp Leu Leu Asp Phe Thr Phe Glu Gly Lys Leu Glu Ala Ala Ala Gln

30

35

40

gtg agg cag gcg act aat cag att gtg atg aat tgt gct gat att gat 256
 Val Arg Gln Ala Thr Asn Gln Ile Val Met Asn Cys Ala Asp Ile Asp
 45 50 55
 att att aca gct tca tat gca cca gaa gga gat gaa gaa ata cat gct 304
 Ile Ile Thr Ala Ser Tyr Ala Pro Glu Gly Asp Glu Glu Ile His Ala
 60 65 70
 aca gga ttt aac tat cag aat gaa gat gaa aaa gtc acc ttg tct ttc 352
 Thr Gly Phe Asn Tyr Gln Asn Glu Asp Glu Lys Val Thr Leu Ser Phe
 75 80 85
 cct agt act ctg caa aca ggt acg gga acc tta aag ata gat ttt gtt 400
 Pro Ser Thr Leu Gln Thr Gly Thr Gly Thr Leu Lys Ile Asp Phe Val
 90 95 100 105
 gga gag ctg aat gac aaa atg aaa ggt ttc tat aga agt aaa tat act 448
 Gly Glu Leu Asn Asp Lys Met Lys Gly Phe Tyr Arg Ser Lys Tyr Thr
 110 115 120
 acc cct tct gga gag gtg cgc tat gct gct gta aca cag ttt gag gct 496
 Thr Pro Ser Gly Glu Val Arg Tyr Ala Ala Val Thr Gln Phe Glu Ala
 125 130 135
 act gat gcc cga agg gct ttt cct tgc tgg gat gag cct gct atc aaa 544
 Thr Asp Ala Arg Arg Ala Phe Pro Cys Trp Asp Glu Pro Ala Ile Lys
 140 145 150
 gca act ttt gat atc tca ttg gtt gtt cct aaa gac aga gta gct tta 592
 Ala Thr Phe Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Lys Asp Arg Val Ala Leu
 155 160 165
 tca aac atg aat gta att gac cgg aaa cca tac cct gat gat gaa aat 640
 Ser Asn Met Asn Val Ile Asp Arg Lys Pro Tyr Pro Asp Asp Glu Asn

170	175	180	185	
tta gtg gaa gtg aag ttt gcc cgc aca cct gtt atg tct aca tat ctg				688
Leu Val Glu Val Lys Phe Ala Arg Thr Pro Val Met Ser Thr Tyr Leu				
190	195	200		
gtg gca ttt gtt gtg ggt gaa tat gac ttt gta gaa aca agg tca aaa				736
Val Ala Phe Val Val Gly Glu Tyr Asp Phe Val Glu Thr Arg Ser Lys				
205	210	215		
gat ggt gtg tgt gtc cgt gtt tac act cct gtt ggc aaa gca gag caa				784
Asp Gly Val Cys Val Arg Val Tyr Thr Pro Val Gly Lys Ala Glu Gln				
220	225	230		
gga aaa ttt gcg tta gag gtt gct gct aaa acc ttg cct ttt tat aag				832
Gly Lys Phe Ala Leu Glu Val Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys				
235	240	245		
gac tac ttc aat gtt cct tat cct cta cct aaa att gat ctc att gct				880
Asp Tyr Phe Asn Val Pro Tyr Pro Leu Pro Lys Ile Asp Leu Ile Ala				
250	255	260	265	
att gca gac ttt gca gct ggt gcc atg gag aac tgg ggc ctt gtt act				928
Ile Ala Asp Phe Ala Ala Gly Ala Met Glu Asn Trp Gly Leu Val Thr				
270	275	280		
tat agg gag act gca ttg ctt att gat cca aaa aat tcc tgt tct tca				976
Tyr Arg Glu Thr Ala Leu Leu Ile Asp Pro Lys Asn Ser Cys Ser Ser				
285	290	295		
tcc cgc cag tgg gtt gct ctg gtt gtg gga cat gaa ctc gcc cat caa				1024
Ser Arg Gln Trp Val Ala Leu Val Val Gly His Glu Leu Ala His Gln				
300	305	310		
tgg ttt gga aat ctt gtt act atg gaa tgg tgg act cat ctt tgg tta				1072
Trp Phe Gly Asn Leu Val Thr Met Glu Trp Trp Thr His Leu Trp Leu				

315	320	325	
aat gaa ggt ttt gca tcc tgg att gaa tat ctg tgt gta gac cac tgc			1120
Asn Glu Gly Phe Ala Ser Trp Ile Glu Tyr Leu Cys Val Asp His Cys			
330	335	340	345
ttc cca gag tat gat att tgg act cag ttt gtt tct gct gat tac acc			1168
Phe Pro Glu Tyr Asp Ile Trp Thr Gln Phe Val Ser Ala Asp Tyr Thr			
350	355	360	
cgt gcc cag gag ctt gac gcc tta gat aac agc cat cct att gaa gtc			1216
Arg Ala Gln Glu Leu Asp Ala Leu Asp Asn Ser His Pro Ile Glu Val			
365	370	375	
agt gtg ggc cat cca tct gag gtt gat gag ala ttt gat gct ata tca			1264
Ser Val Gly His Pro Ser Glu Val Asp Glu Ile Phe Asp Ala Ile Ser			
380	385	390	
tat agc aaa ggt gca tct gtc atc cga atg ctg cat gac tac att ggg			1312
Tyr Ser Lys Gly Ala Ser Val Ile Arg Met Leu His Asp Tyr Ile Gly			
395	400	405	
gat aag gac ttt aag aaa gga atg aac atg tat tta acc aag ttc caa			1360
Asp Lys Asp Phe Lys Lys Gly Met Asn Met Tyr Leu Thr Lys Phe Gln			
410	415	420	425
caa aag aat gct gcc aca gag gat ctc tgg gaa agt tta gaa aat gct			1408
Gln Lys Asn Ala Ala Thr Glu Asp Leu Trp Glu Ser Leu Glu Asn Ala			
430	435	440	
agt ggt aaa cct ata gca gct gtg atg aat acc tgg acc aaa caa atg			1456
Ser Gly Lys Pro Ile Ala Ala Val Met Asn Thr Trp Thr Lys Gln Met			
445	450	455	
gga ttt ccc ctc att tat gtg gaa gct gaa cag gta gaa gat gac aga			1504

Gly Phe Pro Leu Ile Tyr Val Glu Ala Glu Gln Val Glu Asp Asp Arg
 460 465 470
 tta ttg agg ttg tcc caa aag aag ttc tgt gct ggt ggg tca tat gtt 1552
 Leu Leu Arg Leu Ser Gln Lys Lys Phe Cys Ala Gly Gly Ser Tyr Val
 475 480 485
 ggt gaa gat tgt ccc cag tgg atg gtc cct atc aca atc tct act agt 1600
 Gly Glu Asp Cys Pro Gln Trp Met Val Pro Ile Thr Ile Ser Thr Ser
 490 495 500 505
 gaa gac ccc aac cag gcc aaa cta aaa att cta atg gac aag cca gag 1648
 Glu Asp Pro Asn Gln Ala Lys Leu Lys Ile Leu Met Asp Lys Pro Glu
 510 515 520
 atg aat gtg gtt ttg aaa aat gtc aaa cca gac caa tgg gtg aag tta 1696
 Met Asn Val Val Leu Lys Asn Val Lys Pro Asp Gln Trp Val Lys Leu
 525 530 535
 aac tta gga aca gtt ggg ttt tat cgg acc cag tac agc tct gcc atg 1744
 Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser Ala Met
 540 545 550
 ctg gaa agt tta tta cca ggc att cgt gac ctt tct ctg ccc cct gtg 1792
 Leu Glu Ser Leu Leu Pro Gly Ile Arg Asp Leu Ser Leu Pro Pro Val
 555 560 565
 gat cga ctt gga tta cag aat gac ctc ttc tcc ttg gct cga gct gga 1840
 Asp Arg Leu Gly Leu Gln Asn Asp Leu Phe Ser Leu Ala Arg Ala Gly
 570 575 580 585
 atc att agc act gta gag gtt cta aaa gtc atg gag gct ttt gtg aat 1888
 Ile Ile Ser Thr Val Glu Val Leu Lys Val Met Glu Ala Phe Val Asn
 590 595 600
 gag ccc aat tat act gta tgg agc gac ctg agc tgt aac ctg ggg att 1936

Glu Pro Asn Tyr Thr Val Trp Ser Asp Leu Ser Cys Asn Leu Gly Ile
 605 610 615
 ctc tca act ctc ttg tcc cac aca gac ttc tat gag gaa atc cag gag 1984
 Leu Ser Thr Leu Leu Ser His Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu
 620 625 630
 ttt gtg aaa gat gtc ttt tca cct ata ggg gag aga ctg ggc tgg gac 2032
 Phe Val Lys Asp Val Phe Ser Pro Ile Gly Glu Arg Leu Gly Trp Asp
 635 640 645
 ccc aaa cct gga gaa ggt cat ctc gat gca ctc ctg agg ggc ttg gtt 2080
 Pro Lys Pro Gly Glu Gly His Leu Asp Ala Leu Leu Arg Gly Leu Val
 650 655 660 665
 ctg gga aaa cta gga aaa gca gga cat aag gca acg tta gaa gaa gcc 2128
 Leu Gly Lys Leu Gly Lys Ala Gly His Lys Ala Thr Leu Glu Glu Ala
 670 675 680
 cgt cgt cgg ttt aag gac cac gtg gaa gga aaa cag att ctc tcc gct 2176
 Arg Arg Arg Phe Lys Asp His Val Glu Gly Lys Gln Ile Leu Ser Ala
 685 690 695
 gat ctg agg agt cct gtc tat ctg act gtt ttg aag cat ggt gat ggc 2224
 Asp Leu Arg Ser Pro Val Tyr Leu Thr Val Leu Lys His Gly Asp Gly
 700 705 710
 act act tta gat att atg tta aaa ctt cat aaa caa gca gat atg caa 2272
 Thr Thr Leu Asp Ile Met Leu Lys Leu His Lys Gln Ala Asp Met Gln
 715 720 725
 gaa gag aaa aac cga atc gaa aga gtc ctt ggc gct act ctt ttg cct 2320
 Glu Glu Lys Asn Arg Ile Glu Arg Val Leu Gly Ala Thr Leu Leu Pro
 730 735 740 745

gac ctg att caa aaa gtc ctc acg ttt gca ctt tca gaa gag gta cgt 2368

Asp Leu Ile Gln Lys Val Leu Thr Phe Ala Leu Ser Glu Glu Val Arg

750

755

760

cca cag gac act gta tgc gta att ggt gga gta gct gga ggc agc aag 2416

Pro Gln Asp Thr Val Ser Val Ile Gly Gly Val Ala Gly Gly Ser Lys

765

770

775

cat ggt agg aaa gct gct tgg aaa ttc ata aag gac aac tgg gaa gaa 2464

His Gly Arg Lys Ala Ala Trp Lys Phe Ile Lys Asp Asn Trp Glu Glu

780

785

790

ctt tat aac cga tac cag gga gga ttc tta ata tcc aga cta ata aag 2512

Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile Lys

795

800

805

cta tca gtt gag gga ttt gca gtt gat aaa atg gct gga gag gtt aag 2560

Leu Ser Val Glu Gly Phe Ala Val Asp Lys Met Ala Gly Glu Val Lys

810

815

820

825

gct ttc ttc gag agt cac cca gct cct tca gct gag cgt acc atc cag 2608

Ala Phe Phe Glu Ser His Pro Ala Pro Ser Ala Glu Arg Thr Ile Gln

830

835

840

cag tgt tgt gaa aat att ctg ctg aat gct gcc tgg cta aag cga gat 2656

Gln Cys Cys Glu Asn Ile Leu Leu Asn Ala Ala Trp Leu Lys Arg Asp

845

850

855

gct gag agc atc cac cag tac ctc ctt cag cgg aag gcc tca cca ccc 2704

Ala Glu Ser Ile His Gln Tyr Leu Leu Gln Arg Lys Ala Ser Pro Pro

860

865

870

aca gtg tgaatcciga ggtgccgcca tiggcggttc tgctgcttcg ctgcaggat 2760

Thr Val

875

aaggtggagc taccgaacag ctgattcata tgccaagaal ttggagtcct ctttcaaacc 2820
agtggggggt ggacaatgaa tgtagttaac tggttccctgc tcacactcca gaattaaatt 2880
ctattgaaaa aggaaaaatca gcaattcagc aaaaaaataa ataaaaaata aaaatgtaaa 2940
tatgatagta ataaaaataga gcataacgaa actgtgaaac tttctgaagc ctgttcagtg 3000
gttaaaagta tttacactc tacigttaat gacagatgtt ctgtttttat aacctacca 3060
aaggaaacta gaggccttctt gggaagagc atttttgtga agtgggttct gcaaggagcc 3120
tataaagcca aggggtgtgt ccatttcctgg gaatggtaa acacaaaagg ctgatagctg 3180
gtatcacata gttggagta gtgcataatt ccaagtggct tttttttttt ttggcacggg 3240
gactgatcag gaagatatat tctgcataa ctcaatctga accaaggatt gtagtttagt 3300
tttctctctt gccttccctt ctgtgtgacc gacctctgg ccaaaaaaaaa aacaaaaagc 3360
aaaaaataaa aacctacctt gttctgtgtt ttttctccc tttagttcca cccccaacce 3420
ccattccctg gtgtcttctt tagagaigaa gaaataataa ggaaacatct ttcataagcca 3480
cattaaataa gagaaactga tatacattat tttttcttt ttaaagatga cttataagaa 3540
ccctgaaatt tatatagggt agacaataga aataaaaaga tcttcagcca ggctttctg 3600
aaggagtatt tctgctaaaa atggctcttag ttgtctgaaa agccagctct tgaacctctt 3660
cacaacagta tcaacactgg ctctctcccg ttcattttat gcgtgcgaga agtcagtgg 3720
aactgctgca gggcttaata cattagtggg aactggltta aaaaacaaag actgtaagcc 3780
tgtgtgtgcc actgtttgct tcaacagtat atctactaa taagcctcac ctatttaac 3840
caatgagttt taaatctaaa tctcatccc ttcttcttcc cctacctttt tttcttttt 3900
ttcttaaaaa aataatttgt gttattaaca gaaattcata ttgggtgtgg cttaacggta 3960
tttcagaagg tcatcagatt gtgagactgc ttcttgaaa catttttctg ctattgtttt 4020
aaaaaaataa ttaaaaaaca gttggcgtt 4049

<210> 10

<211> 875

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Pro Glu Lys Arg Pro Phe Glu Arg Leu Pro Ala Asp Val Ser Pro

1 5 10 15

Ile Asn Tyr Ser Leu Cys Leu Lys Pro Asp Leu Leu Asp Phe Thr Phe

20 25 30

Glu Gly Lys Leu Glu Ala Ala Ala Gln Val Arg Gln Ala Thr Asn Gln

35 40 45

Ile Val Met Asn Cys Ala Asp Ile Asp Ile Ile Thr Ala Ser Tyr Ala

50 55 60

Pro Glu Gly Asp Glu Glu Ile His Ala Thr Gly Phe Asn Tyr Gln Asn

65 70 75 80

Glu Asp Glu Lys Val Thr Leu Ser Phe Pro Ser Thr Leu Gln Thr Gly

85 90 95

Thr Gly Thr Leu Lys Ile Asp Phe Val Gly Glu Leu Asn Asp Lys Met

100 105 110

Lys Gly Phe Tyr Arg Ser Lys Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Glu Val Arg

115 120 125

Tyr Ala Ala Val Thr Gln Phe Glu Ala Thr Asp Ala Arg Arg Ala Phe

130 135 140

Pro Cys Trp Asp Glu Pro Ala Ile Lys Ala Thr Phe Asp Ile Ser Leu

145 150 155 160

Val Val Pro Lys Asp Arg Val Ala Leu Ser Asn Met Asn Val Ile Asp

165 170 175

Arg Lys Pro Tyr Pro Asp Asp Glu Asn Leu Val Glu Val Lys Phe Ala

180 185 190

Arg Thr Pro Val Met Ser Thr Tyr Leu Val Ala Phe Val Val Gly Glu

195	200	205	
Tyr Asp Phe Val Glu Thr Arg Ser Lys Asp Gly Val Cys Val Arg Val			
210	215	220	
Tyr Thr Pro Val Gly Lys Ala Glu Gln Gly Lys Phe Ala Leu Glu Val			
225	230	235	240
Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys Asp Tyr Phe Asn Val Pro Tyr			
245	250	255	
Pro Leu Pro Lys Ile Asp Leu Ile Ala Ile Ala Asp Phe Ala Ala Gly			
260	265	270	
Ala Met Glu Asn Trp Gly Leu Val Thr Tyr Arg Glu Thr Ala Leu Leu			
275	280	285	
Ile Asp Pro Lys Asn Ser Cys Ser Ser Ser Arg Gln Trp Val Ala Leu			
290	295	300	
Val Val Gly His Glu Leu Ala His Gln Trp Phe Gly Asn Leu Val Thr			
305	310	315	320
Met Glu Trp Trp Thr His Leu Trp Leu Asn Glu Gly Phe Ala Ser Trp			
325	330	335	
Ile Glu Tyr Leu Cys Val Asp His Cys Phe Pro Glu Tyr Asp Ile Trp			
340	345	350	
Thr Gln Phe Val Ser Ala Asp Tyr Thr Arg Ala Gln Glu Leu Asp Ala			
355	360	365	
Leu Asp Asn Ser His Pro Ile Glu Val Ser Val Gly His Pro Ser Glu			
370	375	380	
Val Asp Glu Ile Phe Asp Ala Ile Ser Tyr Ser Lys Gly Ala Ser Val			
385	390	395	400
Ile Arg Met Leu His Asp Tyr Ile Gly Asp Lys Asp Phe Lys Lys Gly			
405	410	415	

Met Asn Met Tyr Leu Thr Lys Phe Gln Gln Lys Asn Ala Ala Thr Glu
 420 425 430
 Asp Leu Trp Glu Ser Leu Glu Asn Ala Ser Gly Lys Pro Ile Ala Ala
 435 440 445
 Val Met Asn Thr Trp Thr Lys Gln Met Gly Phe Pro Leu Ile Tyr Val
 450 455 460
 Glu Ala Glu Gln Val Glu Asp Asp Arg Leu Leu Arg Leu Ser Gln Lys
 465 470 475 480
 Lys Phe Cys Ala Gly Gly Ser Tyr Val Gly Glu Asp Cys Pro Gln Trp
 485 490 495
 Met Val Pro Ile Thr Ile Ser Thr Ser Glu Asp Pro Asn Gln Ala Lys
 500 505 510
 Leu Lys Ile Leu Met Asp Lys Pro Glu Met Asn Val Val Leu Lys Asn
 515 520 525
 Val Lys Pro Asp Gln Trp Val Lys Leu Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe
 530 535 540
 Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser Ala Met Leu Glu Ser Leu Leu Pro Gly
 545 550 555 560
 Ile Arg Asp Leu Ser Leu Pro Pro Val Asp Arg Leu Gly Leu Gln Asn
 565 570 575
 Asp Leu Phe Ser Leu Ala Arg Ala Gly Ile Ile Ser Thr Val Glu Val
 580 585 590
 Leu Lys Val Met Glu Ala Phe Val Asn Glu Pro Asn Tyr Thr Val Trp
 595 600 605
 Ser Asp Leu Ser Cys Asn Leu Gly Ile Leu Ser Thr Leu Leu Ser His
 610 615 620

Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu Phe Val Lys Asp Val Phe Ser
 625 630 635 640
 Pro Ile Gly Glu Arg Leu Gly Trp Asp Pro Lys Pro Gly Glu Gly His
 645 650 655
 Leu Asp Ala Leu Leu Arg Gly Leu Val Leu Gly Lys Leu Gly Lys Ala
 660 665 670
 Gly His Lys Ala Thr Leu Glu Glu Ala Arg Arg Arg Phe Lys Asp His
 675 680 685
 Val Glu Gly Lys Gln Ile Leu Ser Ala Asp Leu Arg Ser Pro Val Tyr
 690 695 700
 Leu Thr Val Leu Lys His Gly Asp Gly Thr Thr Leu Asp Ile Met Leu
 705 710 715 720
 Lys Leu His Lys Gln Ala Asp Met Gln Glu Glu Lys Asn Arg Ile Glu
 725 730 735
 Arg Val Leu Gly Ala Thr Leu Leu Pro Asp Leu Ile Gln Lys Val Leu
 740 745 750
 Thr Phe Ala Leu Ser Glu Glu Val Arg Pro Gln Asp Thr Val Ser Val
 755 760 765
 Ile Gly Gly Val Ala Gly Gly Ser Lys His Gly Arg Lys Ala Ala Trp
 770 775 780
 Lys Phe Ile Lys Asp Asn Trp Glu Glu Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly
 785 790 795 800
 Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile Lys Leu Ser Val Glu Gly Phe Ala
 805 810 815
 Val Asp Lys Met Ala Gly Glu Val Lys Ala Phe Phe Glu Ser His Pro
 820 825 830
 Ala Pro Ser Ala Glu Arg Thr Ile Gln Gln Cys Cys Glu Asn Ile Leu

835 840 845
 Leu Asn Ala Ala Trp Leu Lys Arg Asp Ala Glu Ser Ile His Gln Tyr

850 855 860
 Leu Leu Gln Arg Lys Ala Ser Pro Pro Thr Val

865 870 875

<210> 11

<211> 2007

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1124).. (1330)

<400> 11

tctaaaagcc cccttatacc ccactttgtg cagcaaagat ccccgltcag gtcacagcct 60
 gatttgtggc caggctggac aaattcctga ggcacaactt ggcttcagtt cagatttcaa 120
 gctgtgttgg tgttgggacc agcagaaggc aaacgtccag ccaacacaca ggactgtaag 180
 aggactctga gctacgtgcc ctgtgaagac ccccaggctt tgctatagga ggctcgttcag 240
 ctccccaaa gtcagaggtg atttgatttg gggaagactg aatattcaca cctaagtcgt 300
 gagcatatcc tgagttttac ttctttaagg ctggccctcc aagttctctc tctcatacac 360
 acacacaccc ttgctccaga atcaccagac acctccatgg ctccagctat gggaacagct 420
 gcaatggggc tgcctttctg ttggccttag gaacttctgt gcttcttctg gctccactcg 480
 cgaggcagct cggaggtgtg gactccgatt gggtgcagg cagctctggg acggcacagg 540
 gcgggcgctc tgatcagctc gtgtaaaaca caccgtcttc ttggcctcct ggcagttcct 600
 tctgcgaata gtctctccc tggccagttg aatgggggaa gctgctggca caggaaggag 660
 aggcgatccc ggctgaggct taggaaattg ctggagccgg ctccaagcag ataattcact 720
 ggggaggttt tcagagtcaa acatcattct gccgtgkttg ggggccaggt gtgtcacaca 780

agcatctcaa aglcaaaagc calclggggc lgcigcttct ctltctcagg ctclggggaa 840
 aggaatctcc ctctctctc acttgattcc aagtgtggtt gaattgtctg gagcactggg 900
 acttttttct tcttttccct gatggaccaa cagtgc aaat gcaatctcgc catttaactt 960
 tcaggtcgat ttcttttccct gatcagacat ctttgtgccc cctttaggaa ggaaaagaat 1020
 acacctacga tglgccaggc actgtgttag gcgcctttat atagatccctc gttaggatga 1080
 gactaaggga tgaggacatc tctttataaa aggccccctaa gla atg gat aaa cag 1135

Met Asp Lys Gln

1

aaa cac tta gag gtg aga agg tct gtc ttc aag atc caa ggt aag att 1183

Lys His Leu Glu Val Arg Arg Ser Val Phe Lys Ile Gln Gly Lys Ile

5

10

15

20

gcc ttc agt ctg atg ttt gtt ctc aag gac tta tcc cct aca ata ttc 1231

Ala Phe Ser Leu Met Phe Val Leu Lys Asp Leu Ser Pro Thr Ile Phe

25

30

35

tcc cac tcc ata ctt ctc ctt cta ccc cac cat gtg ctc ccg tgc act 1279

Ser His Ser Ile Leu Leu Leu Leu Pro His His Val Leu Pro Cys Thr

40

45

50

cct cag atg gtc aga ggg gta acc caa gtc ctt aga gaa ttt ggg gac 1327

Pro Gln Met Val Arg Gly Val Thr Gln Val Leu Arg Glu Phe Gly Asp

55

60

65

caa tagaatatgt gatgtgtgaa ttttctttaa aaaacttaag gactctttgc 1380

Gln

tacctctgc ttgttgagtt gttttggcat tcatattaaa agccagcatc tcaactattta 1440

ttgacagggtt gggctgtgtg tgtgcgcgtg tgtgtataca ttccaggcg tgcctgtgtc 1500

ctgtagcttt ttaaaaggaa acccagtcac cccactatga atctggcatc ttcttatgct 1560

tctagtgttt tggccatata tcaaccaagg ggtttaattt atccaatgct tgacgacatg 1620

ttcaggaggg gctggatcaa attttgagag ggttatggga aaggagaggg gagaagaaat 1680
 tgacatttat ttattatatt attttaaag ttacatctt ctttatgttg tatcaagcct 1740
 gaatagaaac tgatagcatt aaaatactcc gttectctct ctcttctcgc ttcttttttt 1800
 ttttttttta aatttaggal aacacatttt tgtttctaaa gtgatttggt atttggtgtg 1860
 lataaactgt ataaaagglt ctgtttttaa aggtggattt tcattcctct ggggacagtg 1920
 gtcgccaaga catctacatt gtaagagaac acagtgggaag atcctgtcct gattctcaaa 1980
 aattattttc tcgtatgat taaaagt 2007

<210> 12

<211> 69

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Asp Lys Gln Lys His Leu Glu Val Arg Arg Ser Val Phe Lys Ile

1

5

10

15

Gln Gly Lys Ile Ala Phe Ser Leu Met Phe Val Leu Lys Asp Leu Ser

20

25

30

Pro Thr Ile Phe Ser His Ser Ile Leu Leu Leu Leu Pro His His Val

35

40

45

Leu Pro Cys Thr Pro Gln Met Val Arg Gly Val Thr Gln Val Leu Arg

50

55

60

Glu Phe Gly Asp Gln

65

<210> 13

<211> 1953

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (135).. (1850)

<400> 13

acgcctgcc a ggagcaagcc gaagagccag ccggccggcg cactccgact ccgagcagtc 60
 tcgtcccttc gacccgagcc ccgcgccctt tccgggacct ctgccccgcg ggcagcgctg 120
 ccaacctgcc ggcc atg gag acc ccg tcc cag cgg cgc gcc acc cgc agc 170

Met Glu Thr Pro Ser Gln Arg Arg Ala Thr Arg Ser

1 5 10

ggg gcg cag gcc agc tcc act ccg ctg tgc ccc acc cgc atc acc cgg 218

Gly Ala Gln Ala Ser Ser Thr Pro Leu Ser Pro Thr Arg Ile Thr Arg

15 20 25

ctg cag gag aag gag gac ctg cag gag ctc aat gat cgc ttg gcg gtc 266

Leu Gln Glu Lys Glu Asp Leu Gln Glu Leu Asn Asp Arg Leu Ala Val

30 35 40

tac atc gac cgt gtg cgc tgc ctg gaa acg gag aac gca ggg ctg cgc 314

Tyr Ile Asp Arg Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Ala Gly Leu Arg

45 50 55 60

ctt cgc atc acc gag tct gaa gag gtg gtc agc cgc gag gtg tcc ggc 362

Leu Arg Ile Thr Glu Ser Glu Glu Val Val Ser Arg Glu Val Ser Gly

65 70 75

atc aag gcc gcc tac gag gcc gag ctc ggg gat gcc cgc aag acc ctt 410

Ile Lys Ala Ala Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asp Ala Arg Lys Thr Leu

80 85 90

gac tca gta gcc aag gag cgc gcc cgc ctg cag ctg gag ctg agc aaa 458

Asp Ser Val Ala Lys Glu Arg Ala Arg Leu Gln Leu Glu Leu Ser Lys

95	100	105	
gtg cgt gag gag ttt aag gag ctg aaa gcg cgc aat acc aag aag gag			506
Val Arg Glu Glu Phe Lys Glu Leu Lys Ala Arg Asn Thr Lys Lys Glu			
110	115	120	
ggt gac ctg ata gct gct cag gct cgg ctg aag gac ctg gag gct ctg			554
Gly Asp Leu Ile Ala Ala Gln Ala Arg Leu Lys Asp Leu Glu Ala Leu			
125	130	135	140
ctg aac tcc aag gag gcc gca ctg agc act gct ctc agt gag aag cgc			602
Leu Asn Ser Lys Glu Ala Ala Leu Ser Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg			
145	150	155	
acg ctg gag ggc gag ctg cat gat ctg cgg ggc cag gtg gcc aag ctt			650
Thr Leu Glu Gly Glu Leu His Asp Leu Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu			
160	165	170	
gag gca gcc cta ggt gag gcc aag aag caa ctt cag gat gag atg ctg			698
Glu Ala Ala Leu Gly Glu Ala Lys Lys Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu			
175	180	185	
cgg cgg gtg gat gct gag aac agg ctg cag acc atg aag gag gaa ctg			746
Arg Arg Val Asp Ala Glu Asn Arg Leu Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu			
190	195	200	
gac ttc cag aag aac atc tac agt gag gag ctg cgt gag acc aag cgc			794
Asp Phe Gln Lys Asn Ile Tyr Ser Glu Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg			
205	210	215	220
cgt cal gag acc cga ctg gtg gag att gac aat ggg aag cag cgt gag			842
Arg His Glu Thr Arg Leu Val Glu Ile Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu			
225	230	235	
ttt gag agc cgg ctg gcg gat gcg ctg cag gaa ctg cgg gcc cag cat			890
Phe Glu Ser Arg Leu Ala Asp Ala Leu Gln Glu Leu Arg Ala Gln His			

240	245	250	
gag gac cag gtg gag cag tat aag aag gag ctg gag aag act tat tct			938
Glu Asp Gln Val Glu Gln Tyr Lys Lys Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser			
255	260	265	
gcc aag ctg gac aat gcc agg cag tct gct gag agg aac agc aac ctg			986
Ala Lys Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ser Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu			
270	275	280	
gtg ggg gct gcc cac gag gag ctg cag cag tcg cgc atc cgc atc gac			1034
Val Gly Ala Ala His Glu Glu Leu Gln Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp			
285	290	295	300
agc ctc tct gcc cag ctc agc cag ctc cag aag cag ctg gca gcc aag			1082
Ser Leu Ser Ala Gln Leu Ser Gln Leu Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys			
305	310	315	
gag gcg aag ctt cga gac ctg gag gac tca ctg gcc cgt gag cgg gac			1130
Glu Ala Lys Leu Arg Asp Leu Glu Asp Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp			
320	325	330	
acc agc cgg cgg ctg ctg gcg gaa aag gag cgg gag atg gcc gag atg			1178
Thr Ser Arg Arg Leu Leu Ala Glu Lys Glu Arg Glu Met Ala Glu Met			
335	340	345	
cgg gca agg atg cag cag cag ctg gac gag tac cag gag ctt ctg gac			1226
Arg Ala Arg Met Gln Gln Gln Leu Asp Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp			
350	355	360	
atc aag ctg gcc ctg gac atg gag atc cac gcc tac cgc aag ctc ttg			1274
Ile Lys Leu Ala Leu Asp Met Glu Ile His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu			
365	370	375	380
gag ggc gag gag gag agg cta cgc ctg tcc ccc agc cct acc tcg cag			1322

Gln Gly Glu Glu Glu Arg Leu Arg Leu Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln
 385 390 395
 cgc agc cgt ggc cgt gct tcc tct cac tca tcc cag aca cag ggt ggg 1370
 Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ser Ser His Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly
 400 405 410
 ggc agc gtc acc aaa aag cgc aaa ctg gag tcc act gag agc cgc agc 1418
 Gly Ser Val Thr Lys Lys Arg Lys Leu Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser
 415 420 425
 agc ttc tca cag cac gca cgc act agc ggg cgc gtg gcc gtg gag gag 1466
 Ser Phe Ser Gln His Ala Arg Thr Ser Gly Arg Val Ala Val Glu Glu
 430 435 440
 gtg gat gag gag ggc aag ttt gtc cgg ctg cgc aac aag tcc aat gag 1514
 Val Asp Glu Glu Gly Lys Phe Val Arg Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu
 445 450 455 460
 gac cag tcc atg ggc aat tgg cag atc aag cgc cag aat gga gat gat 1562
 Asp Gln Ser Met Gly Asn Trp Gln Ile Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp
 465 470 475
 ccc ttg ctg act tac cgg ttc cca cca aag ttc acc ctg aag gct ggg 1610
 Pro Leu Leu Thr Tyr Arg Phe Pro Pro Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly
 480 485 490
 cag gtg gtg acg atc tgg gct gca gga gct ggg gcc acc cac agc ccc 1658
 Gln Val Val Thr Ile Trp Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr His Ser Pro
 495 500 505
 cct acc gac ctg gtg tgg aag gca cag aac acc tgg ggc tgc ggg aac 1706
 Pro Thr Asp Leu Val Trp Lys Ala Gln Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn
 510 515 520
 agc ctg cgt acg gct ctc atc aac tcc act ggg gaa gaa gtg gcc atg 1754

Ser Leu Arg Thr Ala Leu Ile Asn Ser Thr Gly Glu Glu Val Ala Met
 525 530 535 540
 cgc aag ctg gtg cgc tca gtg act gtg gtt gag gac gac gag gat gag 1802
 Arg Lys Leu Val Arg Ser Val Thr Val Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu
 545 550 555
 gat gga gat gac ctg ctc cat cac cac cac gtg agt ggt agc cgc cgc 1850
 Asp Gly Asp Asp Leu Leu His His His His Val Ser Gly Ser Arg Arg
 560 565 570
 tgaggccgag cctgcactgg ggccaccagc caggcctggg ggcagcctct cccagcctc 1910
 cccgtgccaa aaatcttttc attaaagaat gttttggaac ttt 1953

<210> 14

<211> 572

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Glu Thr Pro Ser Gln Arg Arg Ala Thr Arg Ser Gly Ala Gln Ala
 1 5 10 15
 Ser Ser Thr Pro Leu Ser Pro Thr Arg Ile Thr Arg Leu Gln Glu Lys
 20 25 30
 Glu Asp Leu Gln Glu Leu Asn Asp Arg Leu Ala Val Tyr Ile Asp Arg
 35 40 45
 Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Ala Gly Leu Arg Leu Arg Ile Thr
 50 55 60
 Glu Ser Glu Glu Val Val Ser Arg Glu Val Ser Gly Ile Lys Ala Ala
 65 70 75 80
 Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asp Ala Arg Lys Thr Leu Asp Ser Val Ala

85	90	95	
Lys Glu Arg Ala Arg Leu Gln Leu Glu Leu Ser Lys Val Arg Glu Glu			
100	105	110	
Phe Lys Glu Leu Lys Ala Arg Asn Thr Lys Lys Glu Gly Asp Leu Ile			
115	120	125	
Ala Ala Gln Ala Arg Leu Lys Asp Leu Glu Ala Leu Leu Asn Ser Lys			
130	135	140	
Glu Ala Ala Leu Ser Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg Thr Leu Glu Gly			
145	150	155	160
Glu Leu His Asp Leu Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu Glu Ala Ala Leu			
165	170	175	
Gly Glu Ala Lys Lys Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu Arg Arg Val Asp			
180	185	190	
Ala Glu Asn Arg Leu Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu Asp Phe Gln Lys			
195	200	205	
Asn Ile Tyr Ser Glu Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg Arg His Glu Thr			
210	215	220	
Arg Leu Val Glu Ile Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu Phe Glu Ser Arg			
225	230	235	240
Leu Ala Asp Ala Leu Gln Glu Leu Arg Ala Gln His Glu Asp Gln Val			
245	250	255	
Glu Gln Tyr Lys Lys Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser Ala Lys Leu Asp			
260	265	270	
Asn Ala Arg Gln Ser Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu Val Gly Ala Ala			
275	280	285	
His Glu Glu Leu Gln Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp Ser Leu Ser Ala			

290	295	300	
Gln Leu Ser Gln Leu Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys Glu Ala Lys Leu			
305	310	315	320
Arg Asp Leu Glu Asp Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp Thr Ser Arg Arg			
	325	330	335
Leu Leu Ala Glu Lys Glu Arg Glu Met Ala Glu Met Arg Ala Arg Met			
	340	345	350
Gln Gln Gln Leu Asp Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp Ile Lys Leu Ala			
	355	360	365
Leu Asp Met Glu Ile His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu			
	370	375	380
Glu Arg Leu Arg Leu Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln Arg Ser Arg Gly			
385	390	395	400
Arg Ala Ser Ser His Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly Gly Ser Val Thr			
	405	410	415
Lys Lys Arg Lys Leu Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser Ser Phe Ser Gln			
	420	425	430
His Ala Arg Thr Ser Gly Arg Val Ala Val Glu Glu Val Asp Glu Glu			
	435	440	445
Gly Lys Phe Val Arg Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu Asp Gln Ser Met			
	450	455	460
Gly Asn Trp Gln Ile Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp Pro Leu Leu Thr			
465	470	475	480
Tyr Arg Phe Pro Pro Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly Gln Val Val Thr			
	485	490	495
Ile Trp Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr His Ser Pro Pro Thr Asp Leu			
	500	505	510

Val Trp Lys Ala Gln Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn Ser Leu Arg Thr

515

520

525

Ala Leu Ile Asn Ser Thr Gly Glu Glu Val Ala Met Arg Lys Leu Val

530

535

540

Arg Ser Val Thr Val Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Gly Asp Asp

545

550

555

560

Leu Leu His His His His Val Ser Gly Ser Arg Arg

565

570

<210> 15

<211> 2865

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (240).. (1475)

<400> 15

cacaccgcca gtctgtgcgc tgagtcggag ccagaggccg cggggacacc gggccaigca 60

cgcccccaac tgaagctgca tctcaaagcc gaagattcca gcagcccagg ggatttcaaa 120

gagctcagac tcagaggaac atctgcggag agacccccga agccctctcc agggcagtec 180

tcatccagac gctccgttag tgcagacagg agcgcgcagt ggccccggct cgccgcgcc 239

atg gag cgg atc ccc agc gcg caa cca ccc ccc gcc tgc ctg ccc aaa 287

Met Glu Arg Ile Pro Ser Ala Gln Pro Pro Pro Ala Cys Leu Pro Lys

1

5

10

15

gca ccg gga ctg gag cac cga gac cta cca ggg atg tac cct gcc cac 335

Ala Pro Gly Leu Glu His Arg Asp Leu Pro Gly Met Tyr Pro Ala His

20

25

30

atg tac caa gtg tac aag tca aga cgg gga ata aag cgg agc gag gac 383
 Met Tyr Gln Val Tyr Lys Ser Arg Arg Gly Ile Lys Arg Ser Glu Asp
 35 40 45
 agc aag gag acc tac aaa ttg ccg cac cgg ctc ttc gag aaa aag aga 431
 Ser Lys Glu Thr Tyr Lys Leu Pro His Arg Leu Phe Glu Lys Lys Arg
 50 55 60
 cgt gac cgg att aac gag tgc atc gcc cag ctg aag gat ctc cta ccc 479
 Arg Asp Arg Ile Asn Glu Cys Ile Ala Gln Leu Lys Asp Leu Leu Pro
 65 70 75 80
 gaa cat ctc aaa ctt aca act ttg ggt cac ttg gaa aaa gca gtg gtt 527
 Glu His Leu Lys Leu Thr Thr Leu Gly His Leu Glu Lys Ala Val Val
 85 90 95
 ctt gaa ctt acc ttg aag cat gtg aaa gca cta aca aac cta att gat 575
 Leu Glu Leu Thr Leu Lys His Val Lys Ala Leu Thr Asn Leu Ile Asp
 100 105 110
 cag cag cag cag aaa atc att gcc ctg cag agt ggt tta caa gct ggt 623
 Gln Gln Gln Gln Lys Ile Ile Ala Leu Gln Ser Gly Leu Gln Ala Gly
 115 120 125
 gag ctg tca ggg aga aat gtc gaa aca ggt caa gag atg ttc tgc tca 671
 Glu Leu Ser Gly Arg Asn Val Glu Thr Gly Gln Glu Met Phe Cys Ser
 130 135 140
 ggt ttc cag aca tgt gcc cgg gag gtg ctt cag tat ctg gcc aag cac 719
 Gly Phe Gln Thr Cys Ala Arg Glu Val Leu Gln Tyr Leu Ala Lys His
 145 150 155 160
 gag aac act cgg gac ctg aag tct tcg cag ctt gtc acc cac ctc cac 767
 Glu Asn Thr Arg Asp Leu Lys Ser Ser Gln Leu Val Thr His Leu His

165	170	175	
cgg gtg gtc tcg gag ctg ctg cag ggt ggt acc tcc agg aag cca tca	815		
Arg Val Val Ser Glu Leu Leu Gln Gly Gly Thr Ser Arg Lys Pro Ser			
180	185	190	
gac cca gct ccc aaa glg atg gac ttc aag gaa aaa ccc agc tct ccg	863		
Asp Pro Ala Pro Lys Val Met Asp Phe Lys Glu Lys Pro Ser Ser Pro			
195	200	205	
gcc aaa ggt tcg gaa ggt cct ggg aaa aac tgc gtg cca gtc atc cag	911		
Ala Lys Gly Ser Glu Gly Pro Gly Lys Asn Cys Val Pro Val Ile Gln			
210	215	220	
cgg act ttc gct cac tcg agt ggg gag cag agc ggc agc gac acg gac	959		
Arg Thr Phe Ala His Ser Ser Gly Glu Gln Ser Gly Ser Asp Thr Asp			
225	230	235	240
aca gac agt ggc tat gga gga gat tcg gag aag ggc gac ttg cgc agt	1007		
Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Gly Asp Ser Glu Lys Gly Asp Leu Arg Ser			
245	250	255	
gag cag ccg tgc ttc aaa agt gac cac gga cgc agg ttc acg atg gga	1055		
Glu Gln Pro Cys Phe Lys Ser Asp His Gly Arg Arg Phe Thr Met Gly			
260	265	270	
gaa agg atc ggc gca att aag caa gag tcc gaa gaa ccc ccc aca aaa	1103		
Glu Arg Ile Gly Ala Ile Lys Gln Glu Ser Glu Glu Pro Pro Thr Lys			
275	280	285	
aag aac cgg atg cag ctt tcg gat gat gaa ggc cat ttc act agc agt	1151		
Lys Asn Arg Met Gln Leu Ser Asp Asp Glu Gly His Phe Thr Ser Ser			
290	295	300	
gac ctg atc agc tcc ccg ttc ctg ggc cca cac cca cac cag cct cct	1199		
Asp Leu Ile Ser Ser Pro Phe Leu Gly Pro His Pro His Gln Pro Pro			

305 310 315 320
 ttc tgc ctg ccc ttc tac ctg atc cca cct tca ggc act gcc tac ctg 1247
 Phe Cys Leu Pro Phe Tyr Leu Ile Pro Pro Ser Ala Thr Ala Tyr Leu
 325 330 335
 ccc atg ctg gag aag tgc tgg tat ccc acc tca gtg cca gtg cta tac 1295
 Pro Met Leu Glu Lys Cys Trp Tyr Pro Thr Ser Val Pro Val Leu Tyr
 340 345 350
 cca ggc ctc aac gcc tct gcc gca gcc ctc tct agc ttc atg aac cca 1343
 Pro Gly Leu Asn Ala Ser Ala Ala Ala Leu Ser Ser Phe Met Asn Pro
 355 360 365
 gac aag atc tgc gct ccc ttg ctc atg ccc cag aga ctc cct tct ccc 1391
 Asp Lys Ile Ser Ala Pro Leu Leu Met Pro Gln Arg Leu Pro Ser Pro
 370 375 380
 ttg cca gct cat ccg tcc gtc gac tct tct gtc ttg ctc caa gct ctg 1439
 Leu Pro Ala His Pro Ser Val Asp Ser Ser Val Leu Leu Gln Ala Leu
 385 390 395 400
 aag cca atc ccc cct tta aac tta gaa acc aaa gac taaactctct 1485
 Lys Pro Ile Pro Pro Leu Asn Leu Glu Thr Lys Asp
 405 410
 aggggaccc tgcgttngc tticctncc cgcctctcc taaaaagcaa ccnnaaagnt 1545
 ttingaatg ctgnnagant gtigcattgt gtatctgag ataactctgag gcatggagag 1605
 caganncagg gtgtgttgt gtgtgttgt gtgtgttgt gtatgtgcgt gtgcgtgcac 1665
 atgtgtgcct gcgtgttgt ataggacttt anngctcct nnggcatagg gaagtcacga 1725
 aggattgctn gacatcagga gacnngggg ggatltagc agacgtctgg gcttncccc 1785
 acccagagaa tagccccnn cnanacanat cagctggatt taaaaagct tcaaagcttt 1845
 ggtctgtgag tcactctca gtttgggagc tgggictgt gcittgalca gaaggtactt 1905

tcaaaagagg gcttccagg gctcagctcc caaccagctg ttaggacccc acccttttgc 1965
 ctttattgtc gacgtgactc accagacgtc ggggagagag agcagtcaga ccgagctttt 2025
 ctgctaacat ggggagggta gcagacactg gcatagcacg glagtggttt gggggaggg 2085
 ttccgcaggt ctgcctccca cccctgcctc ggaagaataa agagaatgta gtcccttact 2145
 caggctttcg tagtgattag cttaactaagg aactgaaaat gggccccttg tacaagctga 2205
 gctgccccgg agggagggag gagttccctg ggcttctggc acctgtttct aggcctaac 2265
 attagtactt actgtgcagg gaaccaaacc aaggctgag aaatgcggac ancccgagcg 2325
 agcaccceaa agtgcacaaa gctgagtaaa aagctgcccc ctccaacag aactagactc 2385
 agttttcaal tccatcctaa aactcctttt aaccaagctt agcttctcaa agggctaac 2445
 aagccttgga accgccagat cctttctgta ggctaattcc tcttgccaa cggcataatg 2505
 agtgctctta ttgctaaaaa ggattccgnc tcttcaaag aagttttatt ttgtgtccag 2565
 agtacttggt ttccgatgt gtccagccag ctccgcagca gcttttcaa atgcactatg 2625
 cctgattgct gatcgtgttt taacttttct ttttctgtt tttattttgg tattaagtcg 2685
 ctggcttlat ttgtaaagct gttataaata tatattatat naantatatt aaaaaggaaa 2745
 ntgttncaga tgtttatttg tataattact tgattcacan agngagaaaa antgantgta 2805
 ttccgtntt ngaagagaag annaatttt ttttctcta gggagaggta cagngttnt 2865

<210> 16

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Glu Arg Ile Pro Ser Ala Gln Pro Pro Pro Ala Cys Leu Pro Lys

1

5

10

15

Ala Pro Gly Leu Glu His Arg Asp Leu Pro Gly Met Tyr Pro Ala His

20

25

30

Met Tyr Gln Val Tyr Lys Ser Arg Arg Gly Ile Lys Arg Ser Glu Asp

35	40	45	
Ser Lys Glu Thr Tyr Lys Leu Pro His Arg Leu Phe Glu Lys Lys Arg			
50	55	60	
Arg Asp Arg Ile Asn Glu Cys Ile Ala Gln Leu Lys Asp Leu Leu Pro			
65	70	75	80
Glu His Leu Lys Leu Thr Thr Leu Gly His Leu Glu Lys Ala Val Val			
85	90	95	
Leu Glu Leu Thr Leu Lys His Val Lys Ala Leu Thr Asn Leu Ile Asp			
100	105	110	
Gln Gln Gln Gln Lys Ile Ile Ala Leu Gln Ser Gly Leu Gln Ala Gly			
115	120	125	
Glu Leu Ser Gly Arg Asn Val Glu Thr Gly Gln Glu Met Phe Cys Ser			
130	135	140	
Gly Phe Gln Thr Cys Ala Arg Glu Val Leu Gln Tyr Leu Ala Lys His			
145	150	155	160
Glu Asn Thr Arg Asp Leu Lys Ser Ser Gln Leu Val Thr His Leu His			
165	170	175	
Arg Val Val Ser Glu Leu Leu Gln Gly Gly Thr Ser Arg Lys Pro Ser			
180	185	190	
Asp Pro Ala Pro Lys Val Met Asp Phe Lys Glu Lys Pro Ser Ser Pro			
195	200	205	
Ala Lys Gly Ser Glu Gly Pro Gly Lys Asn Cys Val Pro Val Ile Gln			
210	215	220	
Arg Thr Phe Ala His Ser Ser Gly Glu Gln Ser Gly Ser Asp Thr Asp			
225	230	235	240
Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Gly Asp Ser Glu Lys Gly Asp Leu Arg Ser			
245	250	255	

Glu Gln Pro Cys Phe Lys Ser Asp His Gly Arg Arg Phe Thr Met Gly
 260 265 270
 Glu Arg Ile Gly Ala Ile Lys Gln Glu Ser Glu Glu Pro Pro Thr Lys
 275 280 285
 Lys Asn Arg Met Gln Leu Ser Asp Asp Glu Gly His Phe Thr Ser Ser
 290 295 300
 Asp Leu Ile Ser Ser Pro Phe Leu Gly Pro His Pro His Gln Pro Pro
 305 310 315 320
 Phe Cys Leu Pro Phe Tyr Leu Ile Pro Pro Ser Ala Thr Ala Tyr Leu
 325 330 335
 Pro Met Leu Glu Lys Cys Trp Tyr Pro Thr Ser Val Pro Val Leu Tyr
 340 345 350
 Pro Gly Leu Asn Ala Ser Ala Ala Ala Leu Ser Ser Phe Met Asn Pro
 355 360 365
 Asp Lys Ile Ser Ala Pro Leu Leu Met Pro Gln Arg Leu Pro Ser Pro
 370 375 380
 Leu Pro Ala His Pro Ser Val Asp Ser Ser Val Leu Leu Gln Ala Leu
 385 390 395 400
 Lys Pro Ile Pro Pro Leu Asn Leu Glu Thr Lys Asp
 405 410

<210> 17

<211> 3817

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (164).. (2665)

<400> 17

tgaattcgtg agagacttga gggaggcgct ggcactgaca agcggctctg cccgggacct 60
 tctcgcttgc atclagcgct gcactcaatg gaggggcggg caccgcagtg cttaatgctg 120
 tcttaactag tgtaggaaaa cggctcaacc caccgtgcc gaa atg aag tat aag 175

Met Lys Tyr Lys

1

aat ctt atg gca agg gcc tta tat gac aat gtc cca gag tgt gcc gag 223
 Asn Leu Met Ala Arg Ala Leu Tyr Asp Asn Val Pro Glu Cys Ala Glu

5 10 15 20

gaa ctg gcc ttt cgc aag gga gac atc ctg acc gtc ata gag cag aac 271
 Glu Leu Ala Phe Arg Lys Gly Asp Ile Leu Thr Val Ile Glu Gln Asn

25 30 35

aca ggg gga ctg gaa gga tgg tgg ctg tgc tgc tta cac ggt cgg caa 319
 Thr Gly Gly Leu Glu Gly Trp Trp Leu Cys Ser Leu His Gly Arg Gln

40 45 50

ggc att gtc cca ggc aac cgg gtg aag ctt ctg att ggt ccc atg cag 367
 Gly Ile Val Pro Gly Asn Arg Val Lys Leu Leu Ile Gly Pro Met Gln

55 60 65

gag act gcc tcc agt cac gag cag cct gcc tct gga ctg atg cag cag 415
 Glu Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Pro Ala Ser Gly Leu Met Gln Gln

70 75 80

acc ttt ggc caa cag aag ctc tat caa gtg cca aac cca cag gct gct 463
 Thr Phe Gly Gln Gln Lys Leu Tyr Gln Val Pro Asn Pro Gln Ala Ala

85 90 95 100

ccc cga gac acc atc tac caa gtg cca cct tcc tac caa aat cag gga 511

Pro Arg Asp Thr Ile Tyr Gln Val Pro Pro Ser Tyr Gln Asn Gln Gly
 105 110 115
 att tac caa gtc ccc act ggc cac ggc acc caa gaa caa gag gta tat 559
 Ile Tyr Gln Val Pro Thr Gly His Gly Thr Gln Glu Gln Glu Val Tyr
 120 125 130
 cag gtg cca cca tca gtg cag aga agc att ggg gga acc agt ggg ccc 607
 Gln Val Pro Pro Ser Val Gln Arg Ser Ile Gly Gly Thr Ser Gly Pro
 135 140 145
 cac gtg ggt aaa aag gtg ata acc ccc gtg agg aca ggc cat ggc tac 655
 His Val Gly Lys Lys Val Ile Thr Pro Val Arg Thr Gly His Gly Tyr
 150 155 160
 gta tac gag tac cca tcc aga tac caa aag gat gtc tat gat atc cct 703
 Val Tyr Glu Tyr Pro Ser Arg Tyr Gln Lys Asp Val Tyr Asp Ile Pro
 165 170 175 180
 cct tct cat acc act caa ggg gta tac gac atc cct ccc tca tca gca 751
 Pro Ser His Thr Thr Gln Gly Val Tyr Asp Ile Pro Pro Ser Ser Ala
 185 190 195
 aaa ggc cct gtg ttt tca gtt cca gtg gga gag ata aaa cct caa ggg 799
 Lys Gly Pro Val Phe Ser Val Pro Val Gly Glu Ile Lys Pro Gln Gly
 200 205 210
 gtg tat gac atc ccg cct aca aaa ggg gta tat gcc att ccg ccc tct 847
 Val Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Lys Gly Val Tyr Ala Ile Pro Pro Ser
 215 220 225
 gct tgc cgg gat gaa gca ggg ctt agg gaa aaa gac tat gac ttc ccc 895
 Ala Cys Arg Asp Glu Ala Gly Leu Arg Glu Lys Asp Tyr Asp Phe Pro
 230 235 240
 cct ccc atg aga caa gct gga agg ccg gac ctc aga ccg gag ggg gtt 943

Pro Pro Met Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asp Leu Arg Pro Glu Gly Val
 245 250 255 260
 tat gac att cct cca acc tgc acc aag cca gca ggg aag gac ctt cat 991
 Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Cys Thr Lys Pro Ala Gly Lys Asp Leu His
 265 270 275
 gta aaa tac aac tgt gac att cca gga gct gca gaa ccg gtg gct cga 1039
 Val Lys Tyr Asn Cys Asp Ile Pro Gly Ala Ala Glu Pro Val Ala Arg
 280 285 290
 agg cac cag agc ctg tcc ccg aat cac cca ccc ccg caa ctc gga cag 1087
 Arg His Gln Ser Leu Ser Pro Asn His Pro Pro Pro Gln Leu Gly Gln
 295 300 305
 tca gtg ggc tct cag aac gac gca tat gat gtc ccc cga ggc gtt cag 1135
 Ser Val Gly Ser Gln Asn Asp Ala Tyr Asp Val Pro Arg Gly Val Gln
 310 315 320
 ttt ctt gag cca cca gca gaa acc agt gag aaa gca aac ccc cag gaa 1183
 Phe Leu Glu Pro Pro Ala Glu Thr Ser Glu Lys Ala Asn Pro Gln Glu
 325 330 335 340
 agg gat ggt gtt tat gat gtc cct ctg cat aac ccg cca gat gct aaa 1231
 Arg Asp Gly Val Tyr Asp Val Pro Leu His Asn Pro Pro Asp Ala Lys
 345 350 355
 ggc tct cgg gac ttg gtg gat ggg atc aac cga ttg tct ttc tcc agt 1279
 Gly Ser Arg Asp Leu Val Asp Gly Ile Asn Arg Leu Ser Phe Ser Ser
 360 365 370
 aca ggc agc acc cgg agt aac atg tcc acg tct tcc acc tcc tcc aag 1327
 Thr Gly Ser Thr Arg Ser Asn Met Ser Thr Ser Ser Thr Ser Ser Lys
 375 380 385

gag tcc tca ctg tca gcc tcc cca gct cag gac aaa agg ctc ttc ctg 1375
 Glu Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Ala Gln Asp Lys Arg Leu Phe Leu
 390 395 400
 gat cca gac aca gct att gag aga ctt cag cgg ctc cag cag gcc ctt 1423
 Asp Pro Asp Thr Ala Ile Glu Arg Leu Gln Arg Leu Gln Gln Ala Leu
 405 410 415 420
 gag atg ggt gtc tcc agc cta atg gca ctg gtc act acc gac tgg cgg 1471
 Glu Met Gly Val Ser Ser Leu Met Ala Leu Val Thr Thr Asp Trp Arg
 425 430 435
 tgt tac gga tat atg gaa aga cac atc aat gaa ata cgc aca gca gtg 1519
 Cys Tyr Gly Tyr Met Glu Arg His Ile Asn Glu Ile Arg Thr Ala Val
 440 445 450
 gac aag gtg gag ctg ttc ctg aag gag tac ctc cac ttt gtc aag gga 1567
 Asp Lys Val Glu Leu Phe Leu Lys Glu Tyr Leu His Phe Val Lys Gly
 455 460 465
 gct gtt gca aat gct gcc tgc ctc ccg gaa ctc atc ctc cac aac aag 1615
 Ala Val Ala Asn Ala Ala Cys Leu Pro Glu Leu Ile Leu His Asn Lys
 470 475 480
 atg aag cgg gag ctg caa cga gtc gaa gac tcc cac cag atc ctg agt 1663
 Met Lys Arg Glu Leu Gln Arg Val Glu Asp Ser His Gln Ile Leu Ser
 485 490 495 500
 caa acc agc cat gac tta aat gag tgc agc tgg tcc ctg aat atc ttg 1711
 Gln Thr Ser His Asp Leu Asn Glu Cys Ser Trp Ser Leu Asn Ile Leu
 505 510 515
 gcc atc aac aag ccc cag aac aag tgt gac gat ctg gac cgg ttt gtg 1759
 Ala Ile Asn Lys Pro Gln Asn Lys Cys Asp Asp Leu Asp Arg Phe Val
 520 525 530

atg gtg gca aag acg gtg ccc gat gac gcc aag cag ctc acc aca acc 1807
 Met Val Ala Lys Thr Val Pro Asp Asp Ala Lys Gln Leu Thr Thr Thr
 535 540 545
 atc aac acc aac gca gag gcc ctc ttc aga ccc gcc cct gcc agc ttg 1855
 Ile Asn Thr Asn Ala Glu Ala Leu Phe Arg Pro Gly Pro Gly Ser Leu
 550 555 560
 cat ctg aag aat ggg ccg gag agc atc atg aac tca acg gag tac cca 1903
 His Leu Lys Asn Gly Pro Glu Ser Ile Met Asn Ser Thr Glu Tyr Pro
 565 570 575 580
 cac ggt gcc tcc cag gga cag ctg ctg cat cct ggt gac cac aag gcc 1951
 His Gly Gly Ser Gln Gly Gln Leu Leu His Pro Gly Asp His Lys Ala
 585 590 595
 cag gcc cac aac aag gca ctg ccc cca gcc ctg agc aag gag cag gcc 1999
 Gln Ala His Asn Lys Ala Leu Pro Pro Gly Leu Ser Lys Glu Gln Ala
 600 605 610
 cct gac tgt agc agc agt gat ggt tct gag agg agc tgg atg gat gac 2047
 Pro Asp Cys Ser Ser Ser Asp Gly Ser Glu Arg Ser Trp Met Asp Asp
 615 620 625
 tac gat tac gtc cac cta cag ggt aag gag gag ttt gag agg caa cag 2095
 Tyr Asp Tyr Val His Leu Gln Gly Lys Glu Glu Phe Glu Arg Gln Gln
 630 635 640
 aaa gag cta ttg gaa aaa gag aat atc atg aaa cag aac aag atg cag 2143
 Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Asn Ile Met Lys Gln Asn Lys Met Gln
 645 650 655 660
 ctg gaa cat cat cag ctg agc cag ttc cag ctg ttg gaa caa gag att 2191
 Leu Glu His His Gln Leu Ser Gln Phe Gln Leu Leu Glu Gln Glu Ile

665	670	675	
aca aag ccc gtg gag aat gac atc tgc aag tgg aag ccc tct cag agc	2239		
Thr Lys Pro Val Glu Asn Asp Ile Ser Lys Trp Lys Pro Ser Gln Ser			
680	685	690	
cta ccc acc aca aac agt ggc gtg agt gct cag gat cgg cag ttg ctg	2287		
Leu Pro Thr Thr Asn Ser Gly Val Ser Ala Gln Asp Arg Gln Leu Leu			
695	700	705	
tgc ttc tac tat gac caa tgt gag acc cat ttc att tcc ctt ctc aac	2335		
Cys Phe Tyr Tyr Asp Gln Cys Glu Thr His Phe Ile Ser Leu Leu Asn			
710	715	720	
gcc att gac gca ctc ttc agt tgt gtc agc tca gcc cag ccc ccg cga	2383		
Ala Ile Asp Ala Leu Phe Ser Cys Val Ser Ser Ala Gln Pro Pro Arg			
725	730	735	740
atc ttc gtg gca cac agc aag ttt gtc atc ctc agt gca cac aaa ctg	2431		
Ile Phe Val Ala His Ser Lys Phe Val Ile Leu Ser Ala His Lys Leu			
745	750	755	
gtg ttc att gga gac acg ctg aca cgg cag gtg act gcc cag gac att	2479		
Val Phe Ile Gly Asp Thr Leu Thr Arg Gln Val Thr Ala Gln Asp Ile			
760	765	770	
cgc aac aaa gtc atg aac tcc agc aac cag ctc tgc gag cag ctc aag	2527		
Arg Asn Lys Val Met Asn Ser Ser Asn Gln Leu Cys Glu Gln Leu Lys			
775	780	785	
act ata gtc atg gca acc aag atg gcc gcc ctc cat tac ccc agc acc	2575		
Thr Ile Val Met Ala Thr Lys Met Ala Ala Leu His Tyr Pro Ser Thr			
790	795	800	
acg gcc ctg cag gaa atg gtg cac caa gtg aca gac ctt tct aga aat	2623		
Thr Ala Leu Gln Glu Met Val His Gln Val Thr Asp Leu Ser Arg Asn			

805	810	815	820
-----	-----	-----	-----

gcc cag ctg ttc aag cgc tct ttg ctg gag atg gca acg ttc 2665
 Ala Gln Leu Phe Lys Arg Ser Leu Leu Glu Met Ala Thr Phe

825	830
-----	-----

tgagaagaaa aaaaagagga aggggacitgc gttaacggtt actaaggaaa actggaaata 2725
 ctgtctgggt tttgtaaag ttatctatit ttgtagataa ttttatataa aaatgaaata 2785
 ttttaacatt ttatgggtca gacaacttgc agaaatcag ggagctggag agggaaaatc 2845
 tttttccccc cctgagtgtt cttatgtata cacagaagta tctgagacat aaactgtaca 2905
 gaaaacttgt ccacgtcctt ttgtatgccc atgtattcat gttttgttt gtagatgttt 2965
 gtcigtatga ttcatltaa aaaaaaacca tgaattacga agcaccttag taagcacctt 3025
 ctaatgtgc atttttttg ttgtgttaa aaacalccag ctggltataa tatgtttctc 3085
 cagtccttg tgaatattct gagcctggca ctgggaatct gggaagcata gtttatttgc 3145
 aagtgttcac ctccaaatc atgaggcata gcatgactta ttctgtttt gaaaactctt 3205
 ttcaaaactg accatcttaa acacatgatg gccaaagtgc acaaagccct ctgcggaga 3265
 catttacgaa tatatatgtg gatccaagtc tcatagtta ggcgttggag ggaagagaga 3325
 ccagagagtt tagaggccag gaccacagtt aggattgggt tgtttcaata ctgagagaca 3385
 gctacaataa aaggagagca attgcctccc tggggctgtt caatcttctg catttgtgag 3445
 tggttcagtc atgaggtttt ccaaaagatg ttttagagt tgtaaaaacc atatttgcag 3505
 caaagattta caaaggcgta tcagactatg attgttcacc aaaatagggg aatggtttga 3565
 tccgccagtt gcaagtagag gcccttctga ctcttaatat tcactttgtt gctactaccc 3625
 ccattacctg aggaactggc caggtccttg atcatggaac tatagagcta ccagacatat 3685
 cctgtctctt aagggaattt attgctatct tgcaccttct ttaaaactca aaaacatat 3745
 gcagacctga cactcaagag tggctagcta cacagagtc atctaattt tgcaacttcc 3805
 cccccgaat tc 3817

<210> 18

<211> 834

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Lys Tyr Lys Asn Leu Met Ala Arg Ala Leu Tyr Asp Asn Val Pro

1 5 10 15

Glu Cys Ala Glu Glu Leu Ala Phe Arg Lys Gly Asp Ile Leu Thr Val

20 25 30

Ile Glu Gln Asn Thr Gly Gly Leu Glu Gly Trp Trp Leu Cys Ser Leu

35 40 45

His Gly Arg Gln Gly Ile Val Pro Gly Asn Arg Val Lys Leu Leu Ile

50 55 60

Gly Pro Met Gln Glu Thr Ala Ser Ser His Glu Gln Pro Ala Ser Gly

65 70 75 80

Leu Met Gln Gln Thr Phe Gly Gln Gln Lys Leu Tyr Gln Val Pro Asn

85 90 95

Pro Gln Ala Ala Pro Arg Asp Thr Ile Tyr Gln Val Pro Pro Ser Tyr

100 105 110

Gln Asn Gln Gly Ile Tyr Gln Val Pro Thr Gly His Gly Thr Gln Glu

115 120 125

Gln Glu Val Tyr Gln Val Pro Pro Ser Val Gln Arg Ser Ile Gly Gly

130 135 140

Thr Ser Gly Pro His Val Gly Lys Lys Val Ile Thr Pro Val Arg Thr

145 150 155 160

Gly His Gly Tyr Val Tyr Glu Tyr Pro Ser Arg Tyr Gln Lys Asp Val

165 170 175

Tyr Asp Ile Pro Pro Ser His Thr Thr Gln Gly Val Tyr Asp Ile Pro

180	185	190	
Pro Ser Ser Ala Lys Gly Pro Val Phe Ser Val Pro Val Gly Glu Ile			
195	200	205	
Lys Pro Gln Gly Val Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Lys Gly Val Tyr Ala			
210	215	220	
Ile Pro Pro Ser Ala Cys Arg Asp Glu Ala Gly Leu Arg Glu Lys Asp			
225	230	235	240
Tyr Asp Phe Pro Pro Pro Met Arg Gln Ala Gly Arg Pro Asp Leu Arg			
245	250	255	
Pro Glu Gly Val Tyr Asp Ile Pro Pro Thr Cys Thr Lys Pro Ala Gly			
260	265	270	
Lys Asp Leu His Val Lys Tyr Asn Cys Asp Ile Pro Gly Ala Ala Glu			
275	280	285	
Pro Val Ala Arg Arg His Gln Ser Leu Ser Pro Asn His Pro Pro Pro			
290	295	300	
Gln Leu Gly Gln Ser Val Gly Ser Gln Asn Asp Ala Tyr Asp Val Pro			
305	310	315	320
Arg Gly Val Gln Phe Leu Glu Pro Pro Ala Glu Thr Ser Glu Lys Ala			
325	330	335	
Asn Pro Gln Glu Arg Asp Gly Val Tyr Asp Val Pro Leu His Asn Pro			
340	345	350	
Pro Asp Ala Lys Gly Ser Arg Asp Leu Val Asp Gly Ile Asn Arg Leu			
355	360	365	
Ser Phe Ser Ser Thr Gly Ser Thr Arg Ser Asn Met Ser Thr Ser Ser			
370	375	380	
Thr Ser Ser Lys Glu Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Ala Gln Asp Lys			
385	390	395	400

Arg Leu Phe Leu Asp Pro Asp Thr Ala Ile Glu Arg Leu Gln Arg Leu
405 410 415

Gln Gln Ala Leu Glu Met Gly Val Ser Ser Leu Met Ala Leu Val Thr
420 425 430

Thr Asp Trp Arg Cys Tyr Gly Tyr Met Glu Arg His Ile Asn Glu Ile
435 440 445

Arg Thr Ala Val Asp Lys Val Glu Leu Phe Leu Lys Glu Tyr Leu His
450 455 460

Phe Val Lys Gly Ala Val Ala Asn Ala Ala Cys Leu Pro Glu Leu Ile
465 470 475 480

Leu His Asn Lys Met Lys Arg Glu Leu Gln Arg Val Glu Asp Ser His
485 490 495

Gln Ile Leu Ser Gln Thr Ser His Asp Leu Asn Glu Cys Ser Trp Ser
500 505 510

Leu Asn Ile Leu Ala Ile Asn Lys Pro Gln Asn Lys Cys Asp Asp Leu
515 520 525

Asp Arg Phe Val Met Val Ala Lys Thr Val Pro Asp Asp Ala Lys Gln
530 535 540

Leu Thr Thr Thr Ile Asn Thr Asn Ala Glu Ala Leu Phe Arg Pro Gly
545 550 555 560

Pro Gly Ser Leu His Leu Lys Asn Gly Pro Glu Ser Ile Met Asn Ser
565 570 575

Thr Glu Tyr Pro His Gly Gly Ser Gln Gly Gln Leu Leu His Pro Gly
580 585 590

Asp His Lys Ala Gln Ala His Asn Lys Ala Leu Pro Pro Gly Leu Ser
595 600 605

Lys Glu Gln Ala Pro Asp Cys Ser Ser Ser Asp Gly Ser Glu Arg Ser
 610 615 620
 Trp Met Asp Asp Tyr Asp Tyr Val His Leu Gln Gly Lys Glu Glu Phe
 625 630 635 640
 Glu Arg Gln Gln Lys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Asn Ile Met Lys Gln
 645 650 655
 Asn Lys Met Gln Leu Glu His His Gln Leu Ser Gln Phe Gln Leu Leu
 660 665 670
 Glu Gln Glu Ile Thr Lys Pro Val Glu Asn Asp Ile Ser Lys Trp Lys
 675 680 685
 Pro Ser Gln Ser Leu Pro Thr Thr Asn Ser Gly Val Ser Ala Gln Asp
 690 695 700
 Arg Gln Leu Leu Cys Phe Tyr Tyr Asp Gln Cys Glu Thr His Phe Ile
 705 710 715 720
 Ser Leu Leu Asn Ala Ile Asp Ala Leu Phe Ser Cys Val Ser Ser Ala
 725 730 735
 Gln Pro Pro Arg Ile Phe Val Ala His Ser Lys Phe Val Ile Leu Ser
 740 745 750
 Ala His Lys Leu Val Phe Ile Gly Asp Thr Leu Thr Arg Gln Val Thr
 755 760 765
 Ala Gln Asp Ile Arg Asn Lys Val Met Asn Ser Ser Asn Gln Leu Cys
 770 775 780
 Glu Gln Leu Lys Thr Ile Val Met Ala Thr Lys Met Ala Ala Leu His
 785 790 795 800
 Tyr Pro Ser Thr Thr Ala Leu Gln Glu Met Val His Gln Val Thr Asp
 805 810 815
 Leu Ser Arg Asn Ala Gln Leu Phe Lys Arg Ser Leu Leu Glu Met Ala

820

825

830

Thr Phe

<210> 19

<211> 567

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (36).. (506)

<400> 19

tgtgacgcct gcagggctgg gacctgacgg tgaag atg ctg gcg ggc aac gaa 53

Met Leu Ala Gly Asn Glu

1

5

ttc cag gtg tcc ctg agc agc tcc atg tgc gtg tca gag ctg aag gcg 101

Phe Gln Val Ser Leu Ser Ser Ser Met Ser Val Ser Glu Leu Lys Ala^s

10

15

20

cag atc acc cag aac att ggc gtg cac gcc ttc cag cag cgt ctg gct 149

Gln Ile Thr Gln Asn Ile Gly Val His Ala Phe Gln Gln Arg Leu Ala

25

30

35

gtc cac ccg agc ggt gtg gcg ctg cag gac agg gtc ccc ctt gcc agc 197

Val His Pro Ser Gly Val Ala Leu Gln Asp Arg Val Pro Leu Ala Ser

40

45

50

cag ggc ctg ggc cct ggc agc acg gtc ctg ctg gtg gtg gac aaa tgc 245

Gln Gly Leu Gly Pro Gly Ser Thr Val Leu Leu Val Val Asp Lys Cys

55

60

65

70

gac gaa cct ctg agc atc ctg gtg agg aat aac aag ggc cgc agc agc 293

Asp Glu Pro Leu Ser Ile Leu Val Arg Asn Asn Lys Gly Arg Ser Ser
 75 80 85
 acc tac gag gtg cgg ctg acg cag acc gtg gcc cac ctg aag cag caa 341
 Thr Tyr Glu Val Arg Leu Thr Gln Thr Val Ala His Leu Lys Gln Gln
 90 95 100
 gtg agc ggg ctg gag ggt gtg cag gac gac ctg ttc tgg ctg acc ttc 389
 Val Ser Gly Leu Glu Gly Val Gln Asp Asp Leu Phe Trp Leu Thr Phe
 105 110 115
 gag ggg aag ccc ctg gag gac cag ctc ccg ctg ggg gag tac ggc ctc 437
 Glu Gly Lys Pro Leu Glu Asp Gln Leu Pro Leu Gly Glu Tyr Gly Leu
 120 125 130
 aag ccc ctg agc acc gtg ttc atg aat ctg cgc ctg cgg gga ggc ggc 485
 Lys Pro Leu Ser Thr Val Phe Met Asn Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly
 135 140 145 150
 aca gag cct ggc ggg cgg agc taagggcctc caccagcatc cgagcaggat 536
 Thr Glu Pro Gly Gly Arg Ser
 155
 caagggccgg aataaaggct gtgtgaagag a 567

<210> 20

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Leu Ala Gly Asn Glu Phe Gln Val Ser Leu Ser Ser Ser Met Ser

1

5

10

15

Val Ser Glu Leu Lys Ala Gln Ile Thr Gln Asn Ile Gly Val His Ala

20	25	30
Phe Gln Gln Arg Leu Ala Val His Pro Ser Gly Val Ala Leu Gln Asp		
35	40	45
Arg Val Pro Leu Ala Ser Gln Gly Leu Gly Pro Gly Ser Thr Val Leu		
50	55	60
Leu Val Val Asp Lys Cys Asp Glu Pro Leu Ser Ile Leu Val Arg Asn		
-65	70	75
Asn Lys Gly Arg Ser Ser Thr Tyr Glu Val Arg Leu Thr Gln Thr Val		
85	90	95
Ala His Leu Lys Gln Gln Val Ser Gly Leu Glu Gly Val Gln Asp Asp		
100	105	110
Leu Phe Trp Leu Thr Phe Glu Gly Lys Pro Leu Glu Asp Gln Leu Pro		
115	120	125
Leu Gly Glu Tyr Gly Leu Lys Pro Leu Ser Thr Val Phe Met Asn Leu		
130	135	140
Arg Leu Arg Gly Gly Gly Thr Glu Pro Gly Gly Arg Ser		
145	150	155

<210> 21

<211> 5095

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (14).. (2593)

<400> 21

agaggctgcg agc atg ggg ccc tgg ggc tgg aaa ttg cgc tgg acc gtc 49

Met Gly Pro Trp Gly Trp Lys Leu Arg Trp Thr Val

1 5 10

gcc ttg ctc ctc gcc gcg gcg ggg act gca gtg ggc gac aga tgt gaa 97

Ala Leu Leu Leu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Val Gly Asp Arg Cys Glu

15 20 25

aga aac gag ttc cag tgc caa gac ggg aaa tgc atc tcc tac aag tgg 145

Arg Asn Glu Phe Gln Cys Gln Asp Gly Lys Cys Ile Ser Tyr Lys Trp

30 35 40

gtc tgc gat ggc agc gct gag tgc cag gat ggc tct gat gag tcc cag 193

Val Cys Asp Gly Ser Ala Glu Cys Gln Asp Gly Ser Asp Glu Ser Gln

45 50 55 60

gag acg tgc ttg tct gtc acc tgc aaa tcc ggg gac ttc agc tgt ggg 241

Glu Thr Cys Leu Ser Val Thr Cys Lys Ser Gly Asp Phe Ser Cys Gly

65 70 75

ggc cgt gtc aac cgc tgc att cct cag ttc tgg agg tgc gat ggc caa 289

Gly Arg Val Asn Arg Cys Ile Pro Gln Phe Trp Arg Cys Asp Gly Gln

80 85 90

gtg gac tgc gac aac ggc tca gac gag caa ggc tgt ccc ccc aag acg 337

Val Asp Cys Asp Asn Gly Ser Asp Glu Gln Gly Cys Pro Pro Lys Thr

95 100 105

tgc tcc cag gac gag ttt cgc tgc cac gat ggg aag tgc atc tct cgg 385

Cys Ser Gln Asp Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg

110 115 120

cag ttc gtc tgt gac tca gac cgg gac tgc ttg gac ggc tca gac gag 433

Gln Phe Val Cys Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu

125 130 135 140

gcc tcc tgc cgc gtg ctc acc tgt ggt ccc gcc agc ttc cag tgc aac 481
 Ala Ser Cys Pro Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn
 145 150 155
 agc tcc acc tgc atc ccc cag ctg tgg gcc tgc gac aac gac ccc gac 529
 Ser Ser Thr Cys Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp
 160 165 170
 tgc gaa gat ggc tcg gat gag tgg ccg cag cgc tgt agg ggt ctt tac 577
 Cys Glu Asp Gly Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr
 175 180 185
 gtg ttc caa ggg gac agt agc ccc tgc tcg gcc ttc gag ttc cac tgc 625
 Val Phe Gln Gly Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys
 190 195 200
 cta agt ggc gag tgc atc cac tcc agc tgg cgc tgt gat ggt ggc ccc 673
 Leu Ser Gly Glu Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro
 205 210 215 220
 gac tgc aag gac aaa tct gac gag gaa aac tgc gct gtg gcc acc tgt 721
 Asp Cys Lys Asp Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys
 225 230 235
 cgc cct gac gaa ttc cag tgc tct gat gga aac tgc atc cat ggc agc 769
 Arg Pro Asp Glu Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser
 240 245 250
 cgg cag tgt gac cgg gaa tat gac tgc aag gac atg agc gat gaa gtt 817
 Arg Gln Cys Asp Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val
 255 260 265
 ggc tgc gtt aat gtg aca ctc tgc gag gga ccc aac aag ttc aag tgt 865
 Gly Cys Val Asn Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys
 270 275 280

cac agc ggc gaa tgc atc acc ctg gac aaa gtc tgc aac atg gct aga 913
 His Ser Gly Glu Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg
 285 290 295 300
 gac tgc cgg gac tgg tca gat gaa ccc atc aaa gag tgc ggg acc aac 961
 Asp Cys Arg Asp Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn
 305 310 315
 gaa tgc ttg gac aac aac ggc ggc tgt tcc cac gtc tgc aat gac ctt 1009
 Glu Cys Leu Asp Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu
 320 325 330
 aag atc ggc tac gag tgc ctg tgc ccc gac ggc ttc cag ctg gtg gcc 1057
 Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala
 335 340 345
 cag cga aga tgc gaa gat atc gat gag tgt cag gat ccc gac acc tgc 1105
 Gln Arg Arg Cys Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys
 350 355 360
 agc cag ctc tgc gtg aac ctg gag ggt ggc tac aag tgc cag tgt gag 1153
 Ser Gln Leu Cys Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu
 365 370 375 380
 gaa ggc ttc cag ctg gac ccc cac acg aag gcc tgc aag gct gtg ggc 1201
 Glu Gly Phe Gln Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly
 385 390 395
 tcc atc gcc tac ctc ttc ttc acc aac cgg cac gag gtc agg aag atg 1249
 Ser Ile Ala Tyr Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met
 400 405 410
 acg ctg gac cgg agc gag tac acc agc ctc atc ccc aac ctg agg aac 1297
 Thr Leu Asp Arg Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn

415	420	425	
gtg gtc gcl ctg gac acg gag gtg gcc agc aat aga atc tac tgg tct			1345
Val Val Ala Leu Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser			
430	435	440	
gac ctg tcc cag aga atg atc tgc agc acc cag ctt gac aga gcc cac			1393
Asp Leu Ser Gln Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His			
445	450	455	460
ggc gtc tct tcc tal gac acc gtc atc agc agg gac atc cag gcc ccc			1441
Gly Val Ser Ser Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro			
465	470	475	
gac ggg ctg gct gtg gac tgg atc cac agc aac atc tac tgg acc gac			1489
Asp Gly Leu Ala Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp			
480	485	490	
tct gtc ctg ggc act gtc tct gtt gcg gat acc aag ggc gtg aag agg			1537
Ser Val Leu Gly Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg			
495	500	505	
aaa acg tia ttc agg gag aac ggc tcc aag cca agg gcc atc gtg gtg			1585
Lys Thr Leu Phe Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val			
510	515	520	
gat cct gtt cat ggc ttc atg tac tgg act gac tgg gga act ccc gcc			1633
Asp Pro Val His Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala			
525	530	535	540
aag atc aag aaa ggg ggc ctg aat ggt gtg gac atc tac tcg ctg gtg			1681
Lys Ile Lys Lys Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val			
545	550	555	
act gaa aac att cag tgg ccc aat ggc atc acc cta gat ctc ctc agt			1729
Thr Glu Asn Ile Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser			

560	565	570	
ggc cgc ctc tac tgg gtt gac tcc aaa ctt cac tcc atc tca agc atc			1777
Gly Arg Leu Tyr Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile			
575	580	585	
gat gtc aat ggg ggc aac cgg aag acc atc ttg gag gat gaa aag agg			1825
Asp Val Asn Gly Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg			
590	595	600	
ctg gcc cac ccc ttc tcc ttg gcc gtc ttt gag gac aaa gta ttt tgg			1873
Leu Ala His Pro Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp			
605	610	615	620
aca gat atc atc aac gaa gcc att ttc agt gcc aac cgc ctc aca ggt			1921
Thr Asp Ile Ile Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly			
625	630	635	
tcc gat gtc aac ttg ttg gct gaa aac cta ctg tcc cca gag gat atg			1969
Ser Asp Val Asn Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met			
640	645	650	
gtc ctc ttc cac aac ctc acc cag cca aga gga gtg aac tgg tgt gag			2017
Val Leu Phe His Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu			
655	660	665	
agg acc acc ctg agc aat ggc ggc tgc cag tat ctg tgc ctc cct gcc			2065
Arg Thr Thr Leu Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala			
670	675	680	
ccg cag atc aac ccc cac tcg ccc aag ttt acc tgc gcc tgc ccg gac			2113
Pro Gln Ile Asn Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp			
685	690	695	700
ggc atg ctg ctg gcc agg gac atg agg agc tgc ctc aca gag gct gag			2161

Gly Met Leu Leu Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu
 705 710 715
 gct gca glg gcc acc cag gag aca tcc acc glc agg cta aag gtc agc 2209
 Ala Ala Val Ala Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser
 720 725 730
 tcc aca gcc gta agg aca cag cac aca acc acc cgg cct gtt ccc gac 2257
 Ser Thr Ala Val Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp
 735 740 745
 acc tcc cgg ctg cct ggg gcc acc cct ggg ctc acc acg gtg gag ata 2305
 Thr Ser Arg Leu Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile
 750 755 760
 gtg aca atg tct cac caa gct ctg ggc gac gtt gct ggc aga gga aat 2353
 Val Thr Met Ser His Gln Ala Leu Gly Asp Val Ala Gly Arg Gly Asn
 765 770 775 780
 gag aag aag ccc agt agc gtg agg gct ctg tcc att gtc ctc ccc atc 2401
 Glu Lys Lys Pro Ser Ser Val Arg Ala Leu Ser Ile Val Leu Pro Ile
 785 790 795
 gtg ctc ctc gtc ttc ctt tgc ctg ggg gtc ttc ctt cta tgg aag aac 2449
 Val Leu Leu Val Phe Leu Cys Leu Gly Val Phe Leu Leu Trp Lys Asn
 800 805 810
 tgg cgg ctt aag aac atc aac agc atc aac ttt gac aac ccc gtc tat 2497
 Trp Arg Leu Lys Asn Ile Asn Ser Ile Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr
 815 820 825
 cag aag acc aca gag gat gag gtc cac att tgc cac aac cag gac ggc 2545
 Gln Lys Thr Thr Glu Asp Glu Val His Ile Cys His Asn Gln Asp Gly
 830 835 840
 tac agc tac ccc tcg aga cag atg gtc agt ctg gag gat gac gtg gcg 2593

Tyr Ser Tyr Pro Ser Arg Gln Met Val Ser Leu Glu Asp Asp Val Ala

845 850 855 860

tgaacalcig cctggagicc cgccccigcc cagaaccctt cctgagacct cgccggccct 2653

gttttattca aagacagaga agaccaaagc attgccigcc agagctttgt tttatatatt 2713

tattcaalcig ggaggcagaa caggcttcgg acagtgccca tgcaatggct tgggttggga 2773

ttttggtttc ttcttttct gtgaaggata agagaaacag gcccggggcg accaggatga 2833

cacctccatt tctctccagg aagttttgag tttctctcca ccgtgacaca atctcaaac 2893

atggaagatg aaagggcagg ggaatgcagg ccagagaag caagtggctt tcaacacaca 2953

acagcagatg gcaccaacgg gacccccig cctgacctca tccaccaatc tctaagccaa 3013

accctaaac tcaggaglea acgtgtttac ctctctatg caagccttgc tagacagcca 3073

ggttagcctt tgcctgtca ccccggaatc atgaccacc cagtgtcttt cgaggtgggt 3133

ttgtaccttc cttaagccag gaaagggatt catggcgteg gaaatgact ggctgaatcc 3193

gtggtggcac cgagacaaa ctcaatcacc aaatgatcc atttccaga ggcagagcct 3253

gagtcaccgg tcaccttaa tattttattaa gtgccigaga caccgggtta ccttggccgt 3313

gaggacacgt ggctgcacc caggtgtggc tgtcaggaca ccagcctggg gccatcttc 3373

ccgacccta cccacttcca ttcccggtgt ctcttgcac tttctcagtt cagagttgta 3433

cactgtglac atttggcatt tgtgttatta ttttgcactg tttctgtcg tgtgtgttg 3493

gatgggatcc caggccaggg aaagcccgig tcaatgaatg ccggggacag agaggggcag 3553

gttgaccggg atttcaaagc cgtgatcgtg aatacgaga actgccattg tegtctttat 3613

gtccgcccac ctatgtcttc cacttctatg caaatgcctc caagccatc atttcccaa 3673

tcttgtcgtt gatgggtatg tgtttaaaac atgcacggtg aggccgggcg cagtggcctc 3733

acgcctglaa tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggtg gatcatgagg tcaggagatc 3793

gagaccatcc tggctaacaa ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc 3853

gggcgcgggtg gtgggcacct gtagtccag ctactcgga ggctgaggca ggagaatgg 3913

gtgaaccggg gaagcggagc ttgcagtgag ccgagatgc gccactgcag tccgcagct 3973

ggcctgggcg acagagcgag actccgtctc aaaaaaaca aaacaaaaa aaacatgca 4033

tggatcatca gcagcccatg gccctctggcc aggcattggcg aggcctgaggt gggaggatgg 4093
 tttagactca ggcaatttag gctgtctgga gctatgatta tgcactgct tccagcctg 4153
 ggcaacatag taagacccca tctcttaaaa aatgaatttg gccagacaca ggtgcctcac 4213
 gccctgtaac ccagcacitt gggaggctga gctggatcac ttgagttcag gagttggaga 4273
 ccaggccctga gcaacaaagc gagatcccat ctctacaaaa accaaaaagt taaaaatcag 4333
 ctgggtatgg tggcacgtgc ctgtgatccc agctacttgg gaggcctgagg caggaggatc 4393
 gccctgagccc aggaggctga ggttgcagtg agccatgac gagccactgc actccagcct 4453
 gggcaacaca tgaagaccct atttcagaaa tacaactata aaaaaataa ataaatcctc 4513
 cagtctggat cgtttgacgg gacttcaggt tctttctgaa atcgccgtgt tactgttgca 4573
 ctgatgtccg gagagacagt gacagcctcc gtcagactcc cgcgtgaaga tgcacaagg 4633
 gattggcaat tgtccccagg gacaaaacac tgtgtccccc ccagtcgagg gaaccgtgat 4693
 aagccttict ggtttcggag caggtaaatg cgtccctgta cagatagtg ggattttttg 4753
 ttatgtttgc actttgtata ttggttgaaa ctgttatcac ttatatatat atatacacac 4813
 atatatataa aatctatlla tttttgcaaa ccttggttgc tglatttgtt cagtactat 4873
 tctcggggcc ctgtgtaggg ggttatggc tctgaaatgc ctcttcttta tgtacaaaga 4933
 ttatttgcaac gaactggact gtgtgcaacg ctttttggga gaatgatgc cccgttgtat 4993
 gtatgagtgg cttctgggag atgggtgtca ctttttaaac cactgtatag aagglttttg 5053
 tagcctgaat gtcttacigt gatcaatlaa atttcttaaa tg 5095

<210> 22

<211> 860

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Gly Pro Trp Gly Trp Lys Leu Arg Trp Thr Val Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

Ala Ala Ala Gly Thr Ala Val Gly Asp Arg Cys Glu Arg Asn Glu Phe

20	25	30	
Gln Cys Gln Asp Gly Lys Cys Ile Ser Tyr Lys Trp Val Cys Asp Gly			
35	40	45	
Ser Ala Glu Cys Gln Asp Gly Ser Asp Glu Ser Gln Glu Thr Cys Leu			
50	55	60	
Ser Val Thr Cys Lys Ser Gly Asp Phe Ser Cys Gly Gly Arg Val Asn			
65	70	75	80
Arg Cys Ile Pro Gln Phe Trp Arg Cys Asp Gly Gln Val Asp Cys Asp			
85	90	95	
Asn Gly Ser Asp Glu Gln Gly Cys Pro Pro Lys Thr Cys Ser Gln Asp			
100	105	110	
Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg Gln Phe Val Cys			
115	120	125	
Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro			
130	135	140	
Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn Ser Ser Thr Cys			
145	150	155	160
Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp Cys Glu Asp Gly			
165	170	175	
Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr Val Phe Gln Gly			
180	185	190	
Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys Leu Ser Gly Glu			
195	200	205	
Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro Asp Cys Lys Asp			
210	215	220	
Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys Arg Pro Asp Glu			
225	230	235	240

Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asp			
245	250	255	
Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val Gly Cys Val Asn			
260	265	270	
Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys His Ser Gly Glu			
275	280	285	
Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg Asp Cys Arg Asp			
290	295	300	
Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp			
305	310	315	320
Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr			
325	330	335	
Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys			
340	345	350	
Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys Ser Gln Leu Cys			
355	360	365	
Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu Glu Gly Phe Gln			
370	375	380	
Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr			
385	390	395	400
Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg			
405	410	415	
Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu			
420	425	430	
Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln			
435	440	445	

Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser
 450 455 460
 Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala
 465 470 475 480
 Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly
 485 490 495
 Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe
 500 505 510
 Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His
 515 520 525
 Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys
 530 535 540
 Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile
 545 550 555 560
 Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr
 565 570 575
 Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly
 580 585 590
 Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro
 595 600 605
 Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile
 610 615 620
 Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
 625 630 635 640
 Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
 645 650 655
 Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu

660	665	670	
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn			
675	680	685	
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu			
690	695	700	
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala			
705	710	715	720
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val			
725	730	735	
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu			
740	745	750	
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val Thr Met Ser			
755	760	765	
His Gln Ala Leu Gly Asp Val Ala Gly Arg Gly Asn Glu Lys Lys Pro			
770	775	780	
Ser Ser Val Arg Ala Leu Ser Ile Val Leu Pro Ile Val Leu Leu Val			
785	790	795	800
Phe Leu Cys Leu Gly Val Phe Leu Leu Trp Lys Asn Trp Arg Leu Lys			
805	810	815	
Asn Ile Asn Ser Ile Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr Gln Lys Thr Thr			
820	825	830	
Glu Asp Glu Val His Ile Cys His Asn Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Pro			
835	840	845	
Ser Arg Gln Met Val Ser Leu Glu Asp Asp Val Ala			
850	855	860	

<210> 23

<211> 1660

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (50).. (529)

<400> 23

gcgctctcct cgcaggcaga aactccgctg agcagaactt gccgccaga atg ctc ctc 58

Met Leu Leu

1

ctg ttg ctg agt atc atc gtc ctc cac gtc gcg gtg ctg gtg ctg ctg 106

Leu Leu Leu Ser Ile Ile Val Leu His Val Ala Val Leu Val Leu Leu

5

10

15

ttc gtc tcc acg atc gtc agc caa tgg atc gtg ggc aat gga cac gca 154

Phe Val Ser Thr Ile Val Ser Gln Trp Ile Val Gly Asn Gly His Ala

20

25

30

35

act gat ctc tgg cag aac tgt agc acc tct tcc tca gga aat gtc cac 202

Thr Asp Leu Trp Gln Asn Cys Ser Thr Ser Ser Ser Gly Asn Val His

40

45

50

cac tgt ttc tca tca tca cca aac gaa tgg ctg cag tct gtc cag gcc 250

His Cys Phe Ser Ser Ser Pro Asn Glu Trp Leu Gln Ser Val Gln Ala

55

60

65

acc atg atc ctg tgg atc atc ttc agc att ctg tct ctg ttc ctg ttc 298

Thr Met Ile Leu Ser Ile Ile Phe Ser Ile Leu Ser Leu Phe Leu Phe

70

75

80

ttc tgc caa ctc ttc acc ctc acc aag ggg ggc agg ttt tac atc act 346

Phe Cys Gln Leu Phe Thr Leu Thr Lys Gly Gly Arg Phe Tyr Ile Thr
 85 90 95
 gga atc ttc caa att ctt gct ggt ctg tgc gtg atg agt gct gcg gcc 394
 Gly Ile Phe Gln Ile Leu Ala Gly Leu Cys Val Met Ser Ala Ala Ala
 100 105 110 115
 atc tac acg gtg agg cac ccg gag tgg cat ctc acc tcg gat tac tcc 442
 Ile Tyr Thr Val Arg His Pro Glu Trp His Leu Thr Ser Asp Tyr Ser
 120 125 130
 tac ggt ttc gcc tac atc ctg gcc tgg gtg gcc ttc ccc ctg gcc ctt 490
 Tyr Gly Phe Ala Tyr Ile Leu Ala Trp Val Ala Phe Pro Leu Ala Leu
 135 140 145
 ctc agc ggt gtc atc tat gtg atc ttg cgg aaa cgc gaa tgaggcgccc 539
 Leu Ser Gly Val Ile Tyr Val Ile Leu Arg Lys Arg Glu
 150 155 160
 agacggctctg tctgaggctc lgagcgtaca tagggaaggg aggaaggga aacagaaagc 599
 agacaaagaa aaaagagcta gcccaaaatc ccaaactcaa accaaaccaa acagaaagca 659
 gtggagggtgg gggttgctgt tgattgaaga tgtatataat atctccggtt tataaaacct 719
 atttataaca ctttttacat atatgtacat agtattgttt gctttttatg ttgaccatca 779
 gcctcgtggt gagccttaaa gaagtagcta aggaacttta catcctaaca gtataatcca 839
 gctcagtatt ttgttttgt ttttgtttg ttgttttgt ttaccaga aataagataa 899
 ctccatctcg ccccttccct ttcattcgaa agaagatacc tccctcccag tccacctcat 959
 ttagaaaacc aaagtgtggg tagaaacccc aaatgtccaa aagccctttt ctggtgggtg 1019
 acccagtga tccaacagaa acagccgctg ccgaacctc tgtgtgaagc tttagcgca 1079
 cacggacaaa atgccccaac cggagccctc gaaaaacggc gcttgggca ttggcatact 1139
 tgccttacag gtggagtatc ttcttcacac atctaaatga gaaatcagtg acaacaagtc 1199
 ttigaaatgg tgctatggat ttaccattcc ttattatcac taatcatcta aacaactcac 1259
 tggaaatcca attaacaatt ttataacata agatagaatg gagacctgaa taattctgtg 1319

taatataaat ggittataac tgcttttgta cctagctagg ctgctattat tactataatg 1379
 aglaaatcat aaagcccttcg tcactccac agtttctta cggcgggagc atcacaacaa 1439
 gcgtctagac tccctgggac cgtgagttcc tagagcttgg ctgggtctag gctgttctgt 1499
 gccccaagg acgtcttggc aatgacttgt attgcccacc aacigtatg gtatataatg 1559
 tgccttctg atgctaagac tccagacctt ttgtttttgc ttgcaattt ctgatttata 1619
 ccaacttgtt ggactaagat gcattaaaat aaacatcaga g 1660

<210> 24

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Leu Leu Leu Leu Ser Ile Ile Val Leu His Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Val Leu Leu Phe Val Ser Thr Ile Val Ser Gln Trp Ile Val Gly Asn

20 25 30

Gly His Ala Thr Asp Leu Trp Gln Asn Cys Ser Thr Ser Ser Ser Gly

35 40 45

Asn Val His His Cys Phe Ser Ser Ser Pro Asn Glu Trp Leu Gln Ser

50 55 60

Val Gln Ala Thr Met Ile Leu Ser Ile Ile Phe Ser Ile Leu Ser Leu

65 70 75 80

Phe Leu Phe Phe Cys Gln Leu Phe Thr Leu Thr Lys Gly Gly Arg Phe

85 90 95

Tyr Ile Thr Gly Ile Phe Gln Ile Leu Ala Gly Leu Cys Val Met Ser

100 105 110

Ala Ala Ala Ile Tyr Thr Val Arg His Pro Glu Trp His Leu Thr Ser

115 120 125
 Asp Tyr Ser Tyr Gly Phe Ala Tyr Ile Leu Ala Trp Val Ala Phe Pro

130 135 140
 Leu Ala Leu Leu Ser Gly Val Ile Tyr Val Ile Leu Arg Lys Arg Glu

145 150 155 160

<210> 25

<211> 3116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (36).. (2717)

<400> 25

ggagcccagc aacttctgag gaaagtttgg caccc atg gcg tgg cgg tgc ccc 53

Met Ala Trp Arg Cys Pro

1 5

agg atg ggc agg gtc ccg ctg gcc tgg tgc ttg gcg ctg tgc ggc tgg 101

Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys Leu Ala Leu Cys Gly Trp

10 15 20

gcg tgc atg gcc ccc agg ggc acg cag gct gaa gaa agt ccc ttc gtg 149

Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala Glu Glu Ser Pro Phe Val

25 30 35

ggc aac cca ggg aal atc aca ggt gcc cgg gga ctc acg ggc acc ctt 197

Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg Gly Leu Thr Gly Thr Leu

40 45 50

cgg tgt cag ctc cag gtt cag gga gag ccc ccc gag gta cat tgg ctt 245

Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro Pro Glu Val His Trp Leu
 55 60 65 70
 cgg gat gga cag atc ctg gag ctc gcg gac agc acc cag acc cag gtg 293
 Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp Ser Thr Gln Thr Gln Val
 75 80 85
 ccc ctg ggt gag gat gaa cag gat gac tgg ata gtg gtc agc cag ctc 341
 Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp Ile Val Val Ser Gln Leu
 90 95 100
 aga atc acc tcc ctg cag ctt tcc gac acg gga cag tac cag tgt ttg 389
 Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Cys Leu
 105 110 115
 gtg ttt ctg gga cat cag acc ttc gtg tcc cag cct ggc tat gtt ggg 437
 Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser Gln Pro Gly Tyr Val Gly
 120 125 130
 ctg gag ggc ttg cct tac ttc ctg gag gag ccc gaa gac agg act gtg 485
 Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu Pro Glu Asp Arg Thr Val
 135 140 145 150
 gcc gcc aac acc ccc ttc aac ctg agc tgc caa gct cag gga ccc cca 533
 Ala Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Pro Pro
 155 160 165
 gag ccc gtg gac cta ctc tgg ctc cag gat gct gtc ccc ctg gcc acg 581
 Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp Ala Val Pro Leu Ala Thr
 170 175 180
 gct cca ggt cac ggc ccc cag cgc agc ctg cat gtt cca ggg ctg aac 629
 Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu His Val Pro Gly Leu Asn
 185 190 195

aag aca tcc tct ttc tcc tgc gaa gcc cat aac gcc aag ggg gtc acc 677
Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Ala Lys Gly Val Thr
200 205 210
aca tcc cgc aca gcc acc atc aca gtg ctc ccc cag cag ccc cgt aac 725
Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu Pro Gln Gln Pro Arg Asn
215 220 225 230
ctc cac ctg gtc tcc cgc caa ccc acg gag ctg gag gtg gct tgg act 773
Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu Leu Glu Val Ala Trp Thr
235 240 245
cca ggc ctg agc ggc atc tac ccc ctg acc cac tgc acc ctg cag gct 821
Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr His Cys Thr Leu Gln Ala
250 255 260
gtg ctg tca gac gat ggg atg ggc atc cag gcg gga gaa cca gac ccc 869
Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln Ala Gly Glu Pro Asp Pro
265 270 275
cca gag gag ccc ctc acc tcg caa gca tcc gtg ccc ccc cat cag ctt 917
Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser Val Pro Pro His Gln Leu
280 285 290
cgg cta ggc agc ctc cat cct cac ccc cct tat cac atc cgc gtg gca 965
Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Pro Pro Tyr His Ile Arg Val Ala
295 300 305 310
tgc acc agc agc cag ggc ccc tca tcc tgg acc cac tgg ctt cct gtg 1013
Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp Thr His Trp Leu Pro Val
315 320 325
gag acg ccg gag gga gtg ccc ctg ggc ccc cct gag aac att agt gct 1061
Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro Pro Glu Asn Ile Ser Ala
330 335 340

acg cgg aat ggg agc cag gcc ttc gtg cat tgg caa gag ccc cgg gcg 1109
 Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His Trp Gln Glu Pro Arg Ala
 345 350 355
 ccc ctg cag ggt acc ctg tta ggg tac cgg ctg gcg tat caa ggc cag 1157
 Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg Leu Ala Tyr Gln Gly Gln
 360 365 370
 gac acc cca gag gtg cta atg gac ata ggg cta agg caa gag gtg acc 1205
 Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly Leu Arg Gln Glu Val Thr
 375 380 385 390
 ctg gag ctg cag ggg gac ggg tct gtg tcc aat ctg aca gtg tgt gtg 1253
 Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser Asn Leu Thr Val Cys Val
 395 400 405
 gca gcc tac act gct gct ggg gat gga ccc tgg agc ctc cca gta ccc 1301
 Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro Trp Ser Leu Pro Val Pro
 410 415 420
 ctg gag gcc tgg cgc cca ggg gaa gca cag cca gtc cac cag ctg gtg 1349
 Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Glu Ala Gln Pro Val His Gln Leu Val
 425 430 435
 aag gaa cct tca act cct gcc ttc tcg tgg ccc tgg tgg tat gta ctg 1397
 Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp Pro Trp Trp Tyr Val Leu
 440 445 450
 cta gga gca gtc gtg gcc gct gcc tgt gtc ctc atc ttg gct ctc ttc 1445
 Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val Leu Ile Leu Ala Leu Phe
 455 460 465 470
 ctt gtc cac cgg cga aag aag gag acc cgt tat gga gaa gtg ttt gaa 1493
 Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu

475	480	485	
cca aca gtg gaa aga ggt gaa ctg gla gtc agg tac cgc gtg cgc aag			1541
Pro Thr Val Glu Arg Gly Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys			
490	495	500	
tcc tac agt cgt cgg acc act gaa gct acc ttg aac agc ctg ggc atc			1589
Ser Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile			
505	510	515	
agt gaa gag ctg aag gag aag ctg cgg gat gtg atg gtg gac cgg cac			1637
Ser Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His			
520	525	530	
aag gtg gcc ctg ggg aag act ctg gga gag gga gag ttt gga gct gtg			1685
Lys Val Ala Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val			
535	540	545	550
atg gaa ggc cag ctc aac cag gac gac tcc atc ctc aag glg gct gtg			1733
Met Glu Gly Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val			
555	560	565	
aag acg atg aag att gcc atc tgc acg agg tca gag ctg gag gat ttc			1781
Lys Thr Met Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe			
570	575	580	
ctg agt gaa gcg gtc tgc atg aag gaa ttt gac cat ccc aac gtc atg			1829
Leu Ser Glu Ala Val Cys Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met			
585	590	595	
agg ctc atc ggt gtc tgt ttc cag ggt tct gaa cga gag agc ttc cca			1877
Arg Leu Ile Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro			
600	605	610	
gca cct glg gtc atc tta cct ttc atg aaa cat gga gac cta cac agc			1925
Ala Pro Val Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser			

615	620	625	630	
ttc ctc ctc tat tcc cgg ctc ggg ggc cag cca gtg tac ctg ccc act	1973			
Phe Leu Leu Tyr Ser Arg Leu Gly Gly Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr				
635	640	645		
cag atg cta gtg aag ttc atg gca gac atc gcc agt ggc atg gag tat	2021			
Gln Met Leu Val Lys Phe Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr				
650	655	660		
ctg agt acc aag aga ttc ata cac cgg gac ctg gcg gcc agg aac tgc	2069			
Leu Ser Thr Lys Arg Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys				
665	670	675		
atg ctg aat gag aac atg tcc gtg tgt gtg gcg gac ttc ggg ctc tcc	2117			
Met Leu Asn Glu Asn Met Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser				
680	685	690		
aag aag atc tac aat ggg gac tac tac cgc cag gga cgt atc gcc aag	2165			
Lys Lys Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys				
695	700	705	710	
atg cca gtc aag tgg att gcc att gag agt cta gct gac cgt gtc tac	2213			
Met Pro Val Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr				
715	720	725		
acc agc aag agc gat gtg tgg tcc ttc ggg gtg aca atg tgg gag att	2261			
Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile				
730	735	740		
gcc aca aga ggc caa acc cca tat ccg ggc gtg gag aac agc gag att	2309			
Ala Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile				
745	750	755		
tat gac tat ctg cgc cag gga aat cgc ctg aag cag cct gcg gac tgt	2357			

Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys
 760 765 770
 ctg gat gga ctg tat gcc ttg atg tgg cgg tgc tgg gag cta aat ccc 2405
 Leu Asp Gly Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro
 775 780 785 790
 cag gac cgg cca agt ttt aca gag ctg cgg gaa gat ttg gag aac aca 2453
 Gln Asp Arg Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr
 795 800 805
 ctg aag gcc ttg cct cct gcc cag gag cct gac gaa atc ctc tat gtc 2501
 Leu Lys Ala Leu Pro Pro Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val
 810 815 820
 aac atg gat gag ggt gga ggt tat cct gaa ccc cct gga gct gca gga 2549
 Asn Met Asp Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly
 825 830 835
 gga gct gac ccc cca acc cag cca gac cct aag gat tcc tgt agc tgc 2597
 Gly Ala Asp Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys
 840 845 850
 ctc act gcg gct gag gtc cat cct gct gga cgc tat gtc ctc tgc cct 2645
 Leu Thr Ala Ala Glu Val His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro
 855 860 865 870
 tcc aca acc cct agc ccc gct cag cct gct gat agg ggc tcc cca gca 2693
 Ser Thr Thr Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala
 875 880 885
 gcc cca ggg cag gag gat ggt gcc tgagacaacc ctccacctgg tactccctct 2747
 Ala Pro Gly Gln Glu Asp Gly Ala
 890
 caggatccaa gctaagcaact gccactgggg gaaactccac ctteccaatt tcccacccca 2807

cgccttatcc ccacttgcag cccgtcttc ctacctatcc caccctccatc ccagacaggt 2867
 cccctggcctt cctctgicag tagcatcacc ttgaaagcag tagcatcacc atctgtaaaa 2927
 ggaaggggtt ggattgcaat atctgaagcc ctcccaggig ttaacattcc aagactctag 2987
 agtccaaggt ttaaagagtc tagattcaaa ggttctaggt ttcaaagatg ctgtgagctt 3047
 ttggttctaa ggacctgaaa ttccaaagtc tctaattcta ttaaagtgtt aaggttctaa 3107
 ggcctaaaa 3116

<210> 26

<211> 894

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys

1 5 10 15

Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala

20 25 30

Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg

35 40 45

Gly Leu Thr Gly Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro

50 55 60

Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp

65 70 75 80

Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp

85 90 95

Ile Val Val Ser Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr

100 105 110

Gly Gln Tyr Gln Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser

115	120	125	
Gln Pro Gly Tyr Val Gly Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu			
130	135	140	
Pro Glu Asp Arg Thr Val Ala Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys			
145	150	155	160
Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp			
165	170	175	
Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu			
180	185	190	
His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His			
195	200	205	
Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu			
210	215	220	
Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu			
225	230	235	240
Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr			
245	250	255	
His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln			
260	265	270	
Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser			
275	280	285	
Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Pro Pro			
290	295	300	
Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp			
305	310	315	320
Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro			

325	330	335	
Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His			
340	345	350	
Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg			
355	360	365	
Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly			
370	375	380	
Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser			
385	390	395	400
Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro			
405	410	415	
Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Glu Ala Gln			
420	425	430	
Pro Val His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp			
435	440	445	
Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val			
450	455	460	
Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg			
465	470	475	480
Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr Val Glu Arg Gly Glu Leu Val Val			
485	490	495	
Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr			
500	505	510	
Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp			
515	520	525	
Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu			
530	535	540	

Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser
 545 550 555 560
 Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg
 565 570 575
 Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu Ala Val Cys Met Lys Glu Phe
 580 585 590
 Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser
 595 600 605
 Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu Pro Phe Met Lys
 610 615 620
 His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg Leu Gly Gly Gln
 625 630 635 640
 Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe Met Ala Asp Ile
 645 650 655
 Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe Ile His Arg Asp
 660 665 670
 Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met Ser Val Cys Val
 675 680 685
 Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg
 690 695 700
 Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser
 705 710 715 720
 Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly
 725 730 735
 Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly
 740 745 750

Val	Glu	Asn	Ser	Glu	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Leu	Arg	Gln	Gly	Asn	Arg	Leu
	755						760						765		
Lys	Gln	Pro	Ala	Asp	Cys	Leu	Asp	Gly	Leu	Tyr	Ala	Leu	Met	Ser	Arg
	770						775						780		
Cys	Trp	Glu	Leu	Asn	Pro	Gln	Asp	Arg	Pro	Ser	Phe	Thr	Glu	Leu	Arg
785							790						795		800
Glu	Asp	Leu	Glu	Asn	Thr	Leu	Lys	Ala	Leu	Pro	Pro	Ala	Gln	Glu	Pro
							805						810		815
Asp	Glu	Ile	Leu	Tyr	Val	Asn	Met	Asp	Glu	Gly	Gly	Gly	Tyr	Pro	Glu
							820						825		830
Pro	Pro	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Asp	Pro	Pro	Thr	Gln	Pro	Asp	Pro
							835						840		845
Lys	Asp	Ser	Cys	Ser	Cys	Leu	Thr	Ala	Ala	Glu	Val	His	Pro	Ala	Gly
							850						855		860
Arg	Tyr	Val	Leu	Cys	Pro	Ser	Thr	Thr	Pro	Ser	Pro	Ala	Gln	Pro	Ala
865							870						875		880
Asp	Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Glu	Asp	Gly	Ala		
							885						890		

<210> 27

<211> 3781

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (4).. (2994)

<400> 27

gcc atg gag aac gcg cac acc aag acg gtg gag gag gtg ctg ggc cac 48
 Met Glu Asn Ala His Thr Lys Thr Val Glu Glu Val Leu Gly His
 1 5 10 15
 ttc ggc gtc aac gag agt acg ggg ctg agc ctg gaa cag gtc aag aag 96
 Phe Gly Val Asn Glu Ser Thr Gly Leu Ser Leu Glu Gln Val Lys Lys
 20 25 30
 ctt aag gag aga tgg ggc tcc aac gag tta ccg gct gaa gaa gga aaa 144
 Leu Lys Glu Arg Trp Gly Ser Asn Glu Leu Pro Ala Glu Glu Gly Lys
 35 40 45
 acc ttg ctg gaa ctt gtg att gag cag ttt gaa gac ttg cta gtt agg 192
 Thr Leu Leu Glu Leu Val Ile Glu Gln Phe Glu Asp Leu Leu Val Arg
 50 55 60
 att tta tta ctg gca gca tgt ata tct ttt gtt ttg gct tgg ttt gaa 240
 Ile Leu Leu Leu Ala Ala Cys Ile Ser Phe Val Leu Ala Trp Phe Glu
 65 70 75
 gaa ggt gaa gaa aca att aca gcc ttt gta gaa cct ttt gta att tta 288
 Glu Gly Glu Glu Thr Ile Thr Ala Phe Val Glu Pro Phe Val Ile Leu
 80 85 90 95
 ctc ata tta gta gcc aat gca att gtg ggt gta tgg cag gaa aga aat 336
 Leu Ile Leu Val Ala Asn Ala Ile Val Gly Val Trp Gln Glu Arg Asn
 100 105 110
 gct gaa aat gcc atc gaa gcc ctt aag gaa tat gag cct gaa atg ggc 384
 Ala Glu Asn Ala Ile Glu Ala Leu Lys Glu Tyr Glu Pro Glu Met Gly
 115 120 125
 aaa gtg tat cga cag gac aga aag agt gtg cag cgg att aaa gct aaa 432
 Lys Val Tyr Arg Gln Asp Arg Lys Ser Val Gln Arg Ile Lys Ala Lys
 130 135 140

gac ata gtt cct ggt gat att gta gaa att gct gtt ggt gac aaa gtt 480
 Asp Ile Val Pro Gly Asp Ile Val Glu Ile Ala Val Gly Asp Lys Val
 145 150 155
 cct gct gat ata agg tta act tcc atc aaa tct acc aca cta aga gtt 528
 Pro Ala Asp Ile Arg Leu Thr Ser Ile Lys Ser Thr Thr Leu Arg Val
 160 165 170 175
 gac cag tca att ctc aca ggt gaa tct gtc tct gtc atc aag cac act 576
 Asp Gln Ser Ile Leu Thr Gly Glu Ser Val Ser Val Ile Lys His Thr
 180 185 190
 gat ccc gtc cct gac cca cga gct gtc aac caa gat aaa aag aac atg 624
 Asp Pro Val Pro Asp Pro Arg Ala Val Asn Gln Asp Lys Lys Asn Met
 195 200 205
 ctg ttt tct ggt aca aac att gct gct ggg aaa gct atg gga gtg gtg 672
 Leu Phe Ser Gly Thr Asn Ile Ala Ala Gly Lys Ala Met Gly Val Val
 210 215 220
 gta gca act gga gtt aac acc gaa att ggc aag atc cgg gat gaa atg 720
 Val Ala Thr Gly Val Asn Thr Glu Ile Gly Lys Ile Arg Asp Glu Met
 225 230 235
 gtg gca aca gaa cag gag aga aca ccc ctt cag caa aaa cta gat gaa 768
 Val Ala Thr Glu Gln Glu Arg Thr Pro Leu Gln Gln Lys Leu Asp Glu
 240 245 250 255
 ttt ggg gaa cag ctt tcc aaa gtc atc tcc ctt att tgc att gca gtc 816
 Phe Gly Glu Gln Leu Ser Lys Val Ile Ser Leu Ile Cys Ile Ala Val
 260 265 270
 tgg atc ata aat att ggg cac ttc aat gac ccg gtt cat gga ggg tcc 864
 Trp Ile Ile Asn Ile Gly His Phe Asn Asp Pro Val His Gly Gly Ser

275	280	285	
tgg atc aga ggt gct att tac tac ttt aaa att gca gtg gcc ctg gct			912
Trp Ile Arg Gly Ala Ile Tyr Tyr Phe Lys Ile Ala Val Ala Leu Ala			
290	295	300	
gta gca gcc att cct gaa ggt ctg cct gca gtc atc acc acc tgc ctg			960
Val Ala Ala Ile Pro Glu Gly Leu Pro Ala Val Ile Thr Thr Cys Leu			
305	310	315	
gct ctt gga act cgc aga atg gca aag aaa aat gcc att gtt cga agc			1008
Ala Leu Gly Thr Arg Arg Met Ala Lys Lys Asn Ala Ile Val Arg Ser			
320	325	330	335
ctc ccg tct gtg gaa acc ctt ggt tgt act tct gtt atc tgc tca gac			1056
Leu Pro Ser Val Glu Thr Leu Gly Cys Thr Ser Val Ile Cys Ser Asp			
340	345	350	
aag act ggt aca ctt aca aca aac cag atg tca gtc tgc agg atg ttc			1104
Lys Thr Gly Thr Leu Thr Thr Asn Gln Met Ser Val Cys Arg Met Phe			
355	360	365	
att ctg gac aga gtg gaa ggt gat act tgt tcc ctt aat gag ttt acc			1152
Ile Leu Asp Arg Val Glu Gly Asp Thr Cys Ser Leu Asn Glu Phe Thr			
370	375	380	
ala act gga tca act tat gca cct att gga gaa gtg cat aaa gat gat			1200
Ile Thr Gly Ser Thr Tyr Ala Pro Ile Gly Glu Val His Lys Asp Asp			
385	390	395	
aaa cca gtg aat tgt cac cag tat gat ggt ctg gla gaa tta gca aca			1248
Lys Pro Val Asn Cys His Gln Tyr Asp Gly Leu Val Glu Leu Ala Thr			
400	405	410	415
att tgt gct ctt tgt aat gac tct gct ttg gat tac aat gag gca aag			1296
Ile Cys Ala Leu Cys Asn Asp Ser Ala Leu Asp Tyr Asn Glu Ala Lys			

420	425	430	
ggt gtg tat gaa aaa gtt gga gaa gct aca gag act gct ctc act tgc			1344
Gly Val Tyr Glu Lys Val Gly Glu Ala Thr Glu Thr Ala Leu Thr Cys			
435	440	445	
cta gla gag aag atg aat gta ttt gat acc gaa ttg aag ggt ctt tct			1392
Leu Val Glu Lys Met Asn Val Phe Asp Thr Glu Leu Lys Gly Leu Ser			
450	455	460	
aaa ata gaa cgt gca aat gcc tgc aac tca gtc att aaa cag ctg atg			1440
Lys Ile Glu Arg Ala Asn Ala Cys Asn Ser Val Ile Lys Gln Leu Met			
465	470	475	
aaa aag gaa ttc act cta gag ttt tca cgt gac aga aag tca atg tgc			1488
Lys Lys Glu Phe Thr Leu Glu Phe Ser Arg Asp Arg Lys Ser Met Ser			
480	485	490	495
ggt tac tgt aca cca aat aaa cca agc agg aca tca atg agc aag atg			1536
Val Tyr Cys Thr Pro Asn Lys Pro Ser Arg Thr Ser Met Ser Lys Met			
500	505	510	
ttt gtg aag ggt gct cct gaa ggt gtc att gac agg tgc acc cac att			1584
Phe Val Lys Gly Ala Pro Glu Gly Val Ile Asp Arg Cys Thr His Ile			
515	520	525	
cga gtt gga agt act aag gtt cct atg acc tct gga gtc aaa cag aag			1632
Arg Val Gly Ser Thr Lys Val Pro Met Thr Ser Gly Val Lys Gln Lys			
530	535	540	
atc atg tct gtc att cga gag tgg ggt agt ggc agc gac aca ctg cga			1680
Ile Met Ser Val Ile Arg Glu Trp Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Arg			
545	550	555	
tgc ctg gcc ctg gcc act cat gac aac cca ctg aga aga gaa gaa atg			1728

Cys Leu Ala Leu Ala Thr His Asp Asn Pro Leu Arg Arg Glu Glu Met
 560 565 570 575
 cac ctt gag gac tct gcc aac ttt att aaa tat gag acc aat ctg acc 1776
 His Leu Glu Asp Ser Ala Asn Phe Ile Lys Tyr Glu Thr Asn Leu Thr
 580 585 590
 ttc gtt ggc tgc gtg ggc atg ctg gat cct ccg aga atc gag gtg gcc 1824
 Phe Val Gly Cys Val Gly Met Leu Asp Pro Pro Arg Ile Glu Val Ala
 595 600 605
 tcc tcc gtg aag ctg tgc cgg caa gca ggc atc cgg gtc atc atg atc 1872
 Ser Ser Val Lys Leu Cys Arg Gln Ala Gly Ile Arg Val Ile Met Ile
 610 615 620
 act ggg gac aac aag ggc act gct gtg gcc atc tgt cgc cgc atc ggc 1920
 Thr Gly Asp Asn Lys Gly Thr Ala Val Ala Ile Cys Arg Arg Ile Gly
 625 630 635
 atc ttc ggg cag gat gag gac gtg acg tca aaa gct ttc aca ggc cgg 1968
 Ile Phe Gly Gln Asp Glu Asp Val Thr Ser Lys Ala Phe Thr Gly Arg
 640 645 650 655
 gag ttt gat gaa ctc aac ccc tcc gcc cag cga gac gcc tgc ctg aac 2016
 Glu Phe Asp Glu Leu Asn Pro Ser Ala Gln Arg Asp Ala Cys Leu Asn
 660 665 670
 gcc cgc tgt ttt gct cga gtt gaa ccc tcc cac aag tct aaa atc gta 2064
 Ala Arg Cys Phe Ala Arg Val Glu Pro Ser His Lys Ser Lys Ile Val
 675 680 685
 gaa ttt ctt cag tct ttt gat gag att aca gct atg act ggc gat ggc 2112
 Glu Phe Leu Gln Ser Phe Asp Glu Ile Thr Ala Met Thr Gly Asp Gly
 690 695 700
 gtg aac gat gct cct gct ctg aag aaa gcc gag att ggc att gct atg 2160

Val Asn Asp Ala Pro Ala Leu Lys Lys Ala Glu Ile Gly Ile Ala Met

705

710

715

ggc tct ggc act gcg gtg gct aaa acc gcc tct gag atg gtc ctg gcg 2208

Gly Ser Gly Thr Ala Val Ala Lys Thr Ala Ser Glu Met Val Leu Ala

720

725

730

735

gat gac aac ttc tcc acc att gtg gct gcc gtt gag gag ggg cgg gca 2256

Asp Asp Asn Phe Ser Thr Ile Val Ala Ala Val Glu Glu Gly Arg Ala

740

745

750

atc tac aac aac atg aaa cag ttc atc cgc tac ctc atc tgg tcc aac 2304

Ile Tyr Asn Asn Met Lys Gln Phe Ile Arg Tyr Leu Ile Ser Ser Asn

755

760

765

gtc ggg gaa gtt gtc tgt att ttc ctg aca gca gcc ctt gga ttt ccc 2352

Val Gly Glu Val Val Cys Ile Phe Leu Thr Ala Ala Leu Gly Phe Pro

770

775

780

gag gct ttg att cct gtt cag ctg ctc tgg gtc aat ctg gtg aca gat 2400

Glu Ala Leu Ile Pro Val Gln Leu Leu Trp Val Asn Leu Val Thr Asp

785

790

795

ggc ctg cct gcc act gca ctg ggg ttc aac cct cct gat ctg gac atc 2448

Gly Leu Pro Ala Thr Ala Leu Gly Phe Asn Pro Pro Asp Leu Asp Ile

800

805

810

815

atg aat aaa cct ccc cgg aac cca aag gaa cca ttg atc agc ggg tgg 2496

Met Asn Lys Pro Pro Arg Asn Pro Lys Glu Pro Leu Ile Ser Gly Trp

820

825

830

ctc ttt ttc cgt tac ttg gct att ggc tgt tac gtc ggc gct gct acc 2544

Leu Phe Phe Arg Tyr Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Val Gly Ala Ala Thr

835

840

845

gtg ggt gct gct gca tgg tgg ttc att gct gct gac ggt ggt cca aga 2592
 Val Gly Ala Ala Ala Trp Trp Phe Ile Ala Ala Asp Gly Gly Pro Arg
 850 855 860
 gtg tcc ttc tac cag ctg agt cat ttc cta cag tgt aaa gag gac aac 2640
 Val Ser Phe Tyr Gln Leu Ser His Phe Leu Gln Cys Lys Glu Asp Asn
 865 870 875
 ccg gac ttt gaa ggc gtg gat tgt gca atc ttt gaa tcc cca tac ccg 2688
 Pro Asp Phe Glu Gly Val Asp Cys Ala Ile Phe Glu Ser Pro Tyr Pro
 880 885 890 895
 atg aca atg gcg ctc tct gtt cta gta act ata gaa atg tgt aac gcc 2736
 Met Thr Met Ala Leu Ser Val Leu Val Thr Ile Glu Met Cys Asn Ala
 900 905 910
 ctc aac agc ttg tcc gaa aac cag tcc ttg ctg agg atg ccc ccc tgg 2784
 Leu Asn Ser Leu Ser Glu Asn Gln Ser Leu Leu Arg Met Pro Pro Trp
 915 920 925
 gag aac atc tgg ctc gtg ggc tcc atc tgc ctg tcc atg tca ctc cac 2832
 Glu Asn Ile Trp Leu Val Gly Ser Ile Cys Leu Ser Met Ser Leu His
 930 935 940
 ttc ctg atc ctc tat gtc gaa ccc ttg cca ctc atc ttc cag atc aca 2880
 Phe Leu Ile Leu Tyr Val Glu Pro Leu Pro Leu Ile Phe Gln Ile Thr
 945 950 955
 ccg ctg aac gig acc cag tgg ctg atg gtg ctg aaa atc tcc ttg ccc 2928
 Pro Leu Asn Val Thr Gln Trp Leu Met Val Leu Lys Ile Ser Leu Pro
 960 965 970 975
 gtg att ctc atg gat gag acg ctc aag ttt gtg gcc cgc aac tac ctg 2976
 Val Ile Leu Met Asp Glu Thr Leu Lys Phe Val Ala Arg Asn Tyr Leu
 980 985 990

gaa cci gca ata ctg gag taaccgcttc cttaaaccatt ttgcagaaat 3024

Glu Pro Ala Ile Leu Glu

995

gtaaggggtgt tgggttgcgt gcatgtgcgt ttttagcaac acatctacca accctgtgca 3084
 tgactgatgt tggggaaaaa gaaaagtaaa aaacttccca actcactttg tgttatgtgg 3144
 aggaaatgtg tattaccaat ggggttgta gcttttaaat caaaatactg attacagatg 3204
 tacaatttag cttaatcaga aagccctccc agagaagttt ggtttctttg ctgcaagagg 3264
 aatgaggcic tgtaaccita tctaagaact tggaagccgt cagccaagtc gccacatttc 3324
 tctgcaaaat gtcatagcct atataaatgt acagtattca attgtaatgc atgcttcggg 3384
 tgtaagtagc cagatccctc tccagtgcac ttggaacatg ctacttttta attggccctg 3444
 tacagtttgc ttatttataa attcattaaa aacactacag glgttgaatg gttaaaatgt 3504
 aggccctccag ttcatittca gtatttttct gagtgtgcag acagctatct cgcactgtat 3564
 taaatgtaac ttatttaatg aaatcagaag cagtagacag atgttgggtc aatacaaata 3624
 ttgtgatgca ttatcttaa taaaatgcta aatgtcaatt tatcactgcg catgtttgac 3684
 tttagactgt aaatagagat cagtttgttt ctttctgtgc tggtaacaat gagcgtcgca 3744
 cagacatggt ttcaggtaaa taaatctatt ctatgat 3781

<210> 28

<211> 997

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Glu Asn Ala His Thr Lys Thr Val Glu Glu Val Leu Gly His Phe

1

5

10

15

Gly Val Asn Glu Ser Thr Gly Leu Ser Leu Glu Gln Val Lys Lys Leu

20

25

30

Lys Glu Arg Trp Gly Ser Asn Glu Leu Pro Ala Glu Glu Gly Lys Thr

35	40	45	
Leu Leu Glu Leu Val Ile Glu Gln Phe Glu Asp Leu Leu Val Arg Ile			
50	55	60	
Leu Leu Leu Ala Ala Cys Ile Ser Phe Val Leu Ala Trp Phe Glu Glu			
65	70	75	80
Gly Glu Glu Thr Ile Thr Ala Phe Val Glu Pro Phe Val Ile Leu Leu			
85	90	95	
Ile Leu Val Ala Asn Ala Ile Val Gly Val Trp Gln Glu Arg Asn Ala			
100	105	110	
Glu Asn Ala Ile Glu Ala Leu Lys Glu Tyr Glu Pro Glu Met Gly Lys			
115	120	125	
Val Tyr Arg Gln Asp Arg Lys Ser Val Gln Arg Ile Lys Ala Lys Asp			
130	135	140	
Ile Val Pro Gly Asp Ile Val Glu Ile Ala Val Gly Asp Lys Val Pro			
145	150	155	160
Ala Asp Ile Arg Leu Thr Ser Ile Lys Ser Thr Thr Leu Arg Val Asp			
165	170	175	
Gln Ser Ile Leu Thr Gly Glu Ser Val Ser Val Ile Lys His Thr Asp			
180	185	190	
Pro Val Pro Asp Pro Arg Ala Val Asn Gln Asp Lys Lys Asn Met Leu			
195	200	205	
Phe Ser Gly Thr Asn Ile Ala Ala Gly Lys Ala Met Gly Val Val Val			
210	215	220	
Ala Thr Gly Val Asn Thr Glu Ile Gly Lys Ile Arg Asp Glu Met Val			
225	230	235	240
Ala Thr Glu Gln Glu Arg Thr Pro Leu Gln Gln Lys Leu Asp Glu Phe			

245 250 255
Gly Glu Gln Leu Ser Lys Val Ile Ser Leu Ile Cys Ile Ala Val Trp
260 265 270
Ile Ile Asn Ile Gly His Phe Asn Asp Pro Val His Gly Gly Ser Trp
275 280 285
Ile Arg Gly Ala Ile Tyr Tyr Phe Lys Ile Ala Val Ala Leu Ala Val
290 295 300
Ala Ala Ile Pro Glu Gly Leu Pro Ala Val Ile Thr Thr Cys Leu Ala
305 310 315 320
Leu Gly Thr Arg Arg Met Ala Lys Lys Asn Ala Ile Val Arg Ser Leu
325 330 335
Pro Ser Val Glu Thr Leu Gly Cys Thr Ser Val Ile Cys Ser Asp Lys
340 345 350
Thr Gly Thr Leu Thr Thr Asn Gln Met Ser Val Cys Arg Met Phe Ile
355 360 365
Leu Asp Arg Val Glu Gly Asp Thr Cys Ser Leu Asn Glu Phe Thr Ile
370 375 380
Thr Gly Ser Thr Tyr Ala Pro Ile Gly Glu Val His Lys Asp Asp Lys
385 390 395 400
Pro Val Asn Cys His Gln Tyr Asp Gly Leu Val Glu Leu Ala Thr Ile
405 410 415
Cys Ala Leu Cys Asn Asp Ser Ala Leu Asp Tyr Asn Glu Ala Lys Gly
420 425 430
Val Tyr Glu Lys Val Gly Glu Ala Thr Glu Thr Ala Leu Thr Cys Leu
435 440 445
Val Glu Lys Met Asn Val Phe Asp Thr Glu Leu Lys Gly Leu Ser Lys
450 455 460

Ile	Glu	Arg	Ala	Asn	Ala	Cys	Asn	Ser	Val	Ile	Lys	Gln	Leu	Met	Lys
465				470						475					480
Lys	Glu	Phe	Thr	Leu	Glu	Phe	Ser	Arg	Asp	Arg	Lys	Ser	Met	Ser	Val
				485						490					495
Tyr	Cys	Thr	Pro	Asn	Lys	Pro	Ser	Arg	Thr	Ser	Met	Ser	Lys	Met	Phe
				500						505					510
Val	Lys	Gly	Ala	Pro	Glu	Gly	Val	Ile	Asp	Arg	Cys	Thr	His	Ile	Arg
				515						520					525
Val	Gly	Ser	Thr	Lys	Val	Pro	Met	Thr	Ser	Gly	Val	Lys	Gln	Lys	Ile
				530						535					540
Met	Ser	Val	Ile	Arg	Glu	Trp	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Leu	Arg	Cys
545				550						555					560
Leu	Ala	Leu	Ala	Thr	His	Asp	Asn	Pro	Leu	Arg	Arg	Glu	Glu	Met	His
				565						570					575
Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Asn	Phe	Ile	Lys	Tyr	Glu	Thr	Asn	Leu	Thr	Phe
				580						585					590
Val	Gly	Cys	Val	Gly	Met	Leu	Asp	Pro	Pro	Arg	Ile	Glu	Val	Ala	Ser
				595						600					605
Ser	Val	Lys	Leu	Cys	Arg	Gln	Ala	Gly	Ile	Arg	Val	Ile	Met	Ile	Thr
				610						615					620
Gly	Asp	Asn	Lys	Gly	Thr	Ala	Val	Ala	Ile	Cys	Arg	Arg	Ile	Gly	Ile
625				630						635					640
Phe	Gly	Gln	Asp	Glu	Asp	Val	Thr	Ser	Lys	Ala	Phe	Thr	Gly	Arg	Glu
				645						650					655
Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Pro	Ser	Ala	Gln	Arg	Asp	Ala	Cys	Leu	Asn	Ala
				660						665					670

Arg Cys Phe Ala Arg Val Glu Pro Ser His Lys Ser Lys Ile Val Glu
 675 680 685
 Phe Leu Gln Ser Phe Asp Glu Ile Thr Ala Met Thr Gly Asp Gly Val
 690 695 700
 Asn Asp Ala Pro Ala Leu Lys Lys Ala Glu Ile Gly Ile Ala Met Gly
 705 710 715 720
 Ser Gly Thr Ala Val Ala Lys Thr Ala Ser Glu Met Val Leu Ala Asp
 725 730 735
 Asp Asn Phe Ser Thr Ile Val Ala Ala Val Glu Glu Gly Arg Ala Ile
 740 745 750
 Tyr Asn Asn Met Lys Gln Phe Ile Arg Tyr Leu Ile Ser Ser Asn Val
 755 760 765
 Gly Glu Val Val Cys Ile Phe Leu Thr Ala Ala Leu Gly Phe Pro Glu
 770 775 780
 Ala Leu Ile Pro Val Gln Leu Leu Trp Val Asn Leu Val Thr Asp Gly
 785 790 795 800
 Leu Pro Ala Thr Ala Leu Gly Phe Asn Pro Pro Asp Leu Asp Ile Met
 805 810 815
 Asn Lys Pro Pro Arg Asn Pro Lys Glu Pro Leu Ile Ser Gly Trp Leu
 820 825 830
 Phe Phe Arg Tyr Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Val Gly Ala Ala Thr Val
 835 840 845
 Gly Ala Ala Ala Trp Trp Phe Ile Ala Ala Asp Gly Gly Pro Arg Val
 850 855 860
 Ser Phe Tyr Gln Leu Ser His Phe Leu Gln Cys Lys Glu Asp Asn Pro
 865 870 875 880
 Asp Phe Glu Gly Val Asp Cys Ala Ile Phe Glu Ser Pro Tyr Pro Met

885	890	895	
Thr Met Ala Leu Ser Val Leu Val Thr Ile Glu Met Cys Asn Ala Leu			
900	905	910	
Asn Ser Leu Ser Glu Asn Gln Ser Leu Leu Arg Met Pro Pro Trp Glu			
915	920	925	
Asn Ile Trp Leu Val Gly Ser Ile Cys Leu Ser Met Ser Leu His Phe			
930	935	940	
Leu Ile Leu Tyr Val Glu Pro Leu Pro Leu Ile Phe Gln Ile Thr Pro			
945	950	955	960
Leu Asn Val Thr Gln Trp Leu Met Val Leu Lys Ile Ser Leu Pro Val			
965	970	975	
Ile Leu Met Asp Glu Thr Leu Lys Phe Val Ala Arg Asn Tyr Leu Glu			
980	985	990	
Pro Ala Ile Leu Glu			

995

<210> 29

<211> 1103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (133).. (834)

<400> 29

cttcggctcct gctgtagtgc cttctgcgcc aggcccggtt caatcagcgg ccacaactgt 60

ctagggctca gacaccacca gccaatgagg gagggcacgt ggagccgcgt ctgggctcgc 120

ggctccctgac ca atg ggg aag tgg cat gtg gga ggg cgc cgg ggt tcc ccc 171

Met Gly Lys Trp His Val Gly Gly Arg Arg Gly Ser Pro

1 5 10

cgc caa tgg gga gct acg gcg cgc ggc cgg gac ttg gag gcg gtg cgg 219

Arg Gln Trp Gly Ala Thr Ala Arg Gly Arg Asp Leu Glu Ala Val Arg

15 20 25

cgc ggc ggg tgc ggt tca gtc ggt cgg cgg cgg cag cgg agg agg agg 267

Arg Gly Gly Cys Gly Ser Val Gly Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg

30 35 40 45

agg agg agg agg atg agg agg atg agg agg atg tgg gcc acg cag ggg 315

Arg Arg Arg Arg Met Arg Arg Met Arg Arg Met Trp Ala Thr Gln Gly

50 55 60

ctg gcg gtg cgc gtc gct ctg agc gtg ctg ccg ggc agc cgg gcg ctg 363

Leu Ala Val Arg Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Gly Ser Arg Ala Leu

65 70 75

cgg ccg ggc gac tgc gaa gtt tgt att tct tat ctg gga aga ttt tac 411

Arg Pro Gly Asp Cys Glu Val Cys Ile Ser Tyr Leu Gly Arg Phe Tyr

80 85 90

cag gac ctc aaa gac aga gat gtc aca ttc tca cca gcc act att gaa 459

Gln Asp Leu Lys Asp Arg Asp Val Thr Phe Ser Pro Ala Thr Ile Glu

95 100 105

aac gaa ctt ata aag ttc tgc cgg gaa gca aga ggc aaa gag aat cgg 507

Asn Glu Leu Ile Lys Phe Cys Arg Glu Ala Arg Gly Lys Glu Asn Arg

110 115 120 125

ttg tgc tac tat atc ggg gcc aca gat gat gca gcc acc aaa atc atc 555

Leu Cys Tyr Tyr Ile Gly Ala Thr Asp Asp Ala Ala Thr Lys Ile Ile

130 135 140

aat gag gla tca aag cct ctg gcc cac cac atc cct gtg gag aag atc 603
 Asn Glu Val Ser Lys Pro Leu Ala His His Ile Pro Val Glu Lys Ile
 145 150 155
 tgt gag aag ctt aag aag aag gac agc cag ata tgt gag ctt aag tat 651
 Cys Glu Lys Leu Lys Lys Lys Asp Ser Gln Ile Cys Glu Leu Lys Tyr
 160 165 170
 gac aag cag atc gac ctg agc aca gtg gac ctg aag aag ctc cga gtt 699
 Asp Lys Gln Ile Asp Leu Ser Thr Val Asp Leu Lys Lys Leu Arg Val
 175 180 185
 aaa gag ctg aag aag att ctg gat gac tgg ggg gag aca tgc aaa ggc 747
 Lys Glu Leu Lys Lys Ile Leu Asp Asp Trp Gly Glu Thr Cys Lys Gly
 190 195 200 205
 tgt gca gaa aag tct gac tac atc cgg aag ata aat gaa ctg atg cct 795
 Cys Ala Glu Lys Ser Asp Tyr Ile Arg Lys Ile Asn Glu Leu Met Pro
 210 215 220
 aaa tat gcc ccc aag gca gcc agt gca ccg acc gat ttg tagtctgctc 844
 Lys Tyr Ala Pro Lys Ala Ala Ser Ala Pro Thr Asp Leu
 225 230
 aatctctgtt gcacctgagg gggaaaaaac agttcaactg cttaciccga aaacagcctt 904
 ttgtgaattt attttttaag tgggtcctg acaatactgt atcagatgtg aagcctggag 964
 ctttctgat gatctggcc ctacagttacc cccatgaggg gattcccttc cttctgttgc 1024
 tgggttactc taggacttca aagtgtgtct gggatttttt tattaaagaa aaaaaatttc 1084
 tagctgtcaa aaaaaaaaaa 1103

<210> 30

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Gly Lys Trp His Val Gly Gly Arg Arg Gly Ser Pro Arg Gln Trp

1 5 10 15

Gly Ala Thr Ala Arg Gly Arg Asp Leu Glu Ala Val Arg Arg Gly Gly

20 25 30

Cys Gly Ser Val Gly Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

35 40 45

Arg Met Arg Arg Met Arg Arg Met Trp Ala Thr Gln Gly Leu Ala Val

50 55 60

Arg Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Gly Ser Arg Ala Leu Arg Pro Gly

65 70 75 80

Asp Cys Glu Val Cys Ile Ser Tyr Leu Gly Arg Phe Tyr Gln Asp Leu

85 90 95

Lys Asp Arg Asp Val Thr Phe Ser Pro Ala Thr Ile Glu Asn Glu Leu

100 105 110

Ile Lys Phe Cys Arg Glu Ala Arg Gly Lys Glu Asn Arg Leu Cys Tyr

115 120 125

Tyr Ile Gly Ala Thr Asp Asp Ala Ala Thr Lys Ile Ile Asn Glu Val

130 135 140

Ser Lys Pro Leu Ala His His Ile Pro Val Glu Lys Ile Cys Glu Lys

145 150 155 160

Leu Lys Lys Lys Asp Ser Gln Ile Cys Glu Leu Lys Tyr Asp Lys Gln

165 170 175

Ile Asp Leu Ser Thr Val Asp Leu Lys Lys Leu Arg Val Lys Glu Leu

180 185 190

Lys Lys Ile Leu Asp Asp Trp Gly Glu Thr Cys Lys Gly Cys Ala Glu

195 200 205
 Lys Ser Asp Tyr Ile Arg Lys Ile Asn Glu Leu Met Pro Lys Tyr Ala
 210 215 220
 Pro Lys Ala Ala Ser Ala Pro Thr Asp Leu
 225 230

 <210> 31
 <211> 1860
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> (94).. (1266)
 <400> 31
 cgtgaacggt cgttgcagag attgcgggcg gctgagacgc cgccctgccig gcacctagga 60
 gcgcagcgga gccccgacac cgccgccgcc gcc atg gag tcc gag acc gaa ccc 114

 Met Glu Ser Glu Thr Glu Pro
 1 5
 gag ccc gtc acg ctc ctg gtg aag agc ccc aac cag cgc cac cgc gac 162
 Glu Pro Val Thr Leu Leu Val Lys Ser Pro Asn Gln Arg His Arg Asp
 10 15 20
 ttg gag ctg agt ggc gac cgc ggc tgg agt gtg ggc cac ctc aag gcc 210
 Leu Glu Leu Ser Gly Asp Arg Gly Trp Ser Val Gly His Leu Lys Ala
 25 30 35
 cac ctg agc cgc gtc tac ccc gag cgt ccg cgt cca gag gac cag agg 258
 His Leu Ser Arg Val Tyr Pro Glu Arg Pro Arg Pro Glu Asp Gln Arg
 40 45 50 55

tta att tat tct ggg aag ctg ttg ttg gat cac caa tgt ctc agg gac 306
 Leu Ile Tyr Ser Gly Lys Leu Leu Leu Asp His Gln Cys Leu Arg Asp
 60 65 70
 ttg ctt cca aag cag gaa aaa cgg cat gtt ttg cat ctg gtg tgc aat 354
 Leu Leu Pro Lys Gln Glu Lys Arg His Val Leu His Leu Val Cys Asn
 75 80 85
 gtg aag agt cct tca aaa atg cca gaa atc aac gcc aag gtg gct gaa 402
 Val Lys Ser Pro Ser Lys Met Pro Glu Ile Asn Ala Lys Val Ala Glu
 90 95 100
 tcc aca gag gag cct gct ggt tct aat cgg gga cag tat cct gag gat 450
 Ser Thr Glu Glu Pro Ala Gly Ser Asn Arg Gly Gln Tyr Pro Glu Asp
 105 110 115
 tcc tca agt gat ggt tta agg caa agg gaa gtt ctt cgg aac ctt tct 498
 Ser Ser Ser Asp Gly Leu Arg Gln Arg Glu Val Leu Arg Asn Leu Ser
 120 125 130 135
 tcc cct gga tgg gaa aac atc tca agg cct gaa gct gcc cag cag gca 546
 Ser Pro Gly Trp Glu Asn Ile Ser Arg Pro Glu Ala Ala Gln Gln Ala
 140 145 150
 ttc caa ggc ctg ggt cct ggt ttc tcc ggt tac aca ccc tat ggg tgg 594
 Phe Gln Gly Leu Gly Pro Gly Phe Ser Gly Tyr Thr Pro Tyr Gly Trp
 155 160 165
 ctt cag ctt tcc tgg ttc cag cag ata tat gca cga cag tac tac atg 642
 Leu Gln Leu Ser Trp Phe Gln Gln Ile Tyr Ala Arg Gln Tyr Tyr Met
 170 175 180
 caa tat tta gca gcc act gct gca tca ggg gct ttt gtt cca cca cca 690
 Gln Tyr Leu Ala Ala Thr Ala Ala Ser Gly Ala Phe Val Pro Pro Pro

185	190	195	
agt gca caa gag ata cct gtg gtc tct gca cct gct cca gcc cct att 738			
Ser Ala Gln Glu Ile Pro Val Val Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ile			
200	205	210	215
cac aac cag ttt cca gct gaa aac cag cct gcc aat cag aat gct gct 786			
His Asn Gln Phe Pro Ala Glu Asn Gln Pro Ala Asn Gln Asn Ala Ala			
220	225	230	
cct caa gtg gtt gtt aat cct gga gcc aat caa aat ttg cgg atg aat 834			
Pro Gln Val Val Val Asn Pro Gly Ala Asn Gln Asn Leu Arg Met Asn			
235	240	245	
gca caa ggt ggc cct att glg gaa gaa gat gat gaa ata aat cga gat 882			
Ala Gln Gly Gly Pro Ile Val Glu Glu Asp Asp Glu Ile Asn Arg Asp			
250	255	260	
tgg ttg gat tgg acc tat tca gca gct aca ttt tct gtt ttt ctc agt 930			
Trp Leu Asp Trp Thr Tyr Ser Ala Ala Thr Phe Ser Val Phe Leu Ser			
265	270	275	
atc ctc tac ttc tac tcc tcc ctg agc aga ttc ctc atg gtc atg ggg 978			
Ile Leu Tyr Phe Tyr Ser Ser Leu Ser Arg Phe Leu Met Val Met Gly			
280	285	290	295
gcc acc gtt gtt atg tac ctg cat cac gtt ggg tgg ttt cca ttt aga 1026			
Ala Thr Val Val Met Tyr Leu His His Val Gly Trp Phe Pro Phe Arg			
300	305	310	
ccg agg ccg gtt cag aac ttc cca aat gat ggt cct cct cct gac gtt 1074			
Pro Arg Pro Val Gln Asn Phe Pro Asn Asp Gly Pro Pro Pro Asp Val			
315	320	325	
gta aat cag gac ccc aac aat aac tta cag gaa ggc act gat cct gaa 1122			
Val Asn Gln Asp Pro Asn Asn Asn Leu Gln Glu Gly Thr Asp Pro Glu			

330 335 340
 act gaa gac ccc aac cac ctc cct cca gac agg gat gta cta gat ggc 1170
 Thr Glu Asp Pro Asn His Leu Pro Pro Asp Arg Asp Val Leu Asp Gly
 345 350 355
 gag cag acc agc ccc tcc ttt atg agc aca gca tgg ctt gtc ttc aag 1218
 Glu Gln Thr Ser Pro Ser Phe Met Ser Thr Ala Trp Leu Val Phe Lys
 360 365 370 375
 act ttc ttt gcc tct ctt ctt cca gaa ggc ccc cca gcc atc gca aac 1266
 Thr Phe Phe Ala Ser Leu Leu Pro Glu Gly Pro Pro Ala Ile Ala Asn
 380 385 390
 tgatggtgtt tgtgctgtag ctgttggagg ctttgacagg aatggactgg atcacctgac 1326
 tccagctaga ttgcctctcc tggacatggc aatgatgagt ttttaaaaaa cagtgtggat 1386
 gatgatatgc ttttgtgagc aagcaaaagc agaaacgtga agccgtgala caaatlgttg 1446
 aacaaaaaat gcccaagget tctcatgtgt ttattctgaa gagctttaat atatactcta 1506
 tglagtltta taagcactgt acgtagaagg ccttaggtgt tgcattgcta tgcttgagga 1566
 acttttccaa atgtgtgtgt ctgcatgtgt gtttglacat agaagtcata gatgcagaag 1626
 tggttctgct ggtaagattt gattccgtgt ggaatgttta aattacacta agtgtactac 1686
 ttlatataat caatgaaatt gctagacatg ttttagcagg acttttctag gaaagacit 1746
 tglataattg ctttttaaaa tgcagtgttt tacttttaac taagggaac ttgctggagg 1806
 tgaaaacctt tgciggggtt tctgttcaat aaagtittac tatgaatgac cctg 1860

 <210> 32
 <211> 391
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 Met Glu Ser Glu Thr Glu Pro Glu Pro Val Thr Leu Leu Val Lys Ser

1	5	10	15
Pro Asn Gln Arg His Arg Asp Leu Glu Leu Ser Gly Asp Arg Gly Trp			
20	25	30	
Ser Val Gly His Leu Lys Ala His Leu Ser Arg Val Tyr Pro Glu Arg			
35	40	45	
Pro Arg Pro Glu Asp Gln Arg Leu Ile Tyr Ser Gly Lys Leu Leu Leu			
50	55	60	
Asp His Gln Cys Leu Arg Asp Leu Leu Pro Lys Gln Glu Lys Arg His			
65	70	75	80
Val Leu His Leu Val Cys Asn Val Lys Ser Pro Ser Lys Met Pro Glu			
85	90	95	
Ile Asn Ala Lys Val Ala Glu Ser Thr Glu Glu Pro Ala Gly Ser Asn			
100	105	110	
Arg Gly Gln Tyr Pro Glu Asp Ser Ser Ser Asp Gly Leu Arg Gln Arg			
115	120	125	
Glu Val Leu Arg Asn Leu Ser Ser Pro Gly Trp Glu Asn Ile Ser Arg			
130	135	140	
Pro Glu Ala Ala Gln Gln Ala Phe Gln Gly Leu Gly Pro Gly Phe Ser			
145	150	155	160
Gly Tyr Thr Pro Tyr Gly Trp Leu Gln Leu Ser Trp Phe Gln Gln Ile			
165	170	175	
Tyr Ala Arg Gln Tyr Tyr Met Gln Tyr Leu Ala Ala Thr Ala Ala Ser			
180	185	190	
Gly Ala Phe Val Pro Pro Pro Ser Ala Gln Glu Ile Pro Val Val Ser			
195	200	205	
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ile His Asn Gln Phe Pro Ala Glu Asn Gln			

210	215	220	
Pro Ala Asn Gln Asn Ala Ala Pro Gln Val Val Val Asn Pro Gly Ala			
225	230	235	240
Asn Gln Asn Leu Arg Met Asn Ala Gln Gly Gly Pro Ile Val Glu Glu			
245	250	255	
Asp Asp Glu Ile Asn Arg Asp Trp Leu Asp Trp Thr Tyr Ser Ala Ala			
260	265	270	
Thr Phe Ser Val Phe Leu Ser Ile Leu Tyr Phe Tyr Ser Ser Leu Ser			
275	280	285	
Arg Phe Leu Met Val Met Gly Ala Thr Val Val Met Tyr Leu His His			
290	295	300	
Val Gly Trp Phe Pro Phe Arg Pro Arg Pro Val Gln Asn Phe Pro Asn			
305	310	315	320
Asp Gly Pro Pro Pro Asp Val Val Asn Gln Asp Pro Asn Asn Asn Leu			
325	330	335	
Gln Glu Gly Thr Asp Pro Glu Thr Glu Asp Pro Asn His Leu Pro Pro			
340	345	350	
Asp Arg Asp Val Leu Asp Gly Glu Gln Thr Ser Pro Ser Phe Met Ser			
355	360	365	
Thr Ala Trp Leu Val Phe Lys Thr Phe Phe Ala Ser Leu Leu Pro Glu			
370	375	380	
Gly Pro Pro Ala Ile Ala Asn			
385	390		

<210> 33

<211> 4067

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (812).. (1138)

<400> 33

```

cttgaatctt ggggcaggaa ctacagaaaac ttccagcccg ggcagcgcgc gcttgggtgca 60
agactcagga gctagcagcc cgteccccc cgaactctccg gtgcgcgcgc tgcctgctcc 120
cgccacccta ggaggcgcgg tgcacccac tactctgtcc tctgcctgtg ctccgtgccc 180
gacctatcc cggcggagtc tcccacctt ccttggcttt cgaactgccc aaggcacitt 240
caatctcaat ctctctctc tctctctctc tctctctgtc tctctctctc tctctctctc 300
tctctctctc gcagggtggg gggaagagga ggaggaattc ttcccccgc taacatttca 360
agggaacaaa ttacactcaa gtctcttccc ttccaagcc gcttccgaag tgcctccggt 420
gcccgaact cctgatecca acccgcgaga ggagcctctg cgaactcaaa gcctctcttc 480
cttctccctc gcttccctcc tctcttggc acctccacct ccaccgccac ctccacctcc 540
ggcaccacc caccgcgcc gccgccaccg gcagcgcctc ctctctctct cctctctctc 600
cctctctctc tttttggcag ccgttggacg tccggtgttg atggtggcag cggcggcagc 660
ctaagcaaca gcagccctcg cagcccgcca gctcgcctc gcccgcggcg cgtecccgag 720
cctatcacct catctcccca aagggtcagg gcagctccgg ggcggtcgag gcgaagcggc 780
tgcagcggcg glagcggcgg cgggaggcag g atg agc gca cgc ggt gag ggc 832

```

Met Ser Ala Arg Gly Glu Gly

1

5

```

geg ggg cag ccg tcc act tca gcc cag gga caa cct gcc gcc cca gcg 880

```

Ala Gly Gln Pro Ser Thr Ser Ala Gln Gly Gln Pro Ala Ala Pro Ala

10

15

20

```

cct cag aag aga gga cgc ggc cgc ccc agg aag cag cag caa gaa cca 928

```

Pro Gln Lys Arg Gly Arg Gly Arg Pro Arg Lys Gln Gln Gln Glu Pro

25

30

35

acc ggi gag ccc tct cct aag aga ccc agg gga aga ccc aaa ggc agc 976
 Thr Gly Glu Pro Ser Pro Lys Arg Pro Arg Gly Arg Pro Lys Gly Ser
 40 45 50 55
 aaa aac aag agt ccc tct aaa gca gct caa aag aaa gca gaa gcc act 1024
 Lys Asn Lys Ser Pro Ser Lys Ala Ala Gln Lys Lys Ala Glu Ala Thr
 60 65 70
 gga gaa aaa cgg cca aga ggc aga cct agg aaa tgg cca caa caa gtt 1072
 Gly Glu Lys Arg Pro Arg Gly Arg Pro Arg Lys Trp Pro Gln Gln Val
 75 80 85
 gtt cag aag aag cct gct cag gag gaa act gaa gag aca tcc tca caa 1120
 Val Gln Lys Lys Pro Ala Gln Glu Glu Thr Glu Glu Thr Ser Ser Gln
 90 95 100
 gag tct gcc gaa gag gac tagggggcgc aacgttcgat ttctacctca 1168
 Glu Ser Ala Glu Glu Asp
 105
 gcagcagtig gatcttttga agggagaaga cactgcagtg accacttatt ctgtattgcc 1228
 atggctcttc cactttcatc tgggggtgggg tgggggtgggg tgggggaggg ggggggtgggg 1288
 tggggagaaa tcacataacc ttaaaaagga ctatattaat caccttcttt gtaatccctt 1348
 cacagtccea ggttagtga aaaactgctg taaacacagg ggacacagct taacaatgca 1408
 acttttaatt actgttttct tttttcttaa cctactaata gtttgttgat ctgataagca 1468
 agagtgggcg ggtgagaaaa accgaattgg gtttagtcaa tcactgcact gcaigcaaac 1528
 aagaaacgtg tcacacttgi gacgtcgggc attcatatag gaagaacgag gtgtgtgtaaca 1588
 ctgtgtacac ctcaaatacc accccaaccc actccctgta gtgaatccct tgtttagaac 1648
 accaaagata aggactagat actactttct ctttttcgta taactttgta gacacttact 1708
 tgatgatttt taacttttta tttctaaatg agacgaaatg ctgaigtatc ctttcattca 1768
 gctaacaaac tagaaaaggt tatgttcatt ttcaaaaag ggaagtaagc aaacaaatat 1828

tgccaactct tctatattatg gatatacac atatacagcag gagtaataaa tttaactaca 1888
gcacttggtt tcaggacaac acttcatttt caggaaatct acttccctaca gagccaaaat 1948
gccattllagc aataaataac acttggtcagc ctcagagcat ttaaggaaac tagacaagta 2008
aaattatcct ctttgtaatt taatgaaaag glacaacaga ataattgatg atgaactcac 2068
ctaattatga ggtgggagga gcgaaatcta aatttctttt gctatagtta tacatcaatt 2128
taaaaagcaa aaaaaaaaaag gggggggcaa tctctctctg tctctttctc tctctctctc 2188
cctctccctc tctcttttca tgtgtatcag ttcccatgaa agacctgaat accacttacc 2248
tcaaatlaag cataigtgtt acttcaagta atacgttttg acataagaatg gttgaccaag 2308
gtgcttttct tcggctigag ttccacctct ctccattcaa actgcacttt tagccagaga 2368
tgcaatatat ccccaactact caatactacc tcigaatgtt acaacgaatt tacagtctag 2428
tacttattac atgcigctat acacaagcaa tgcaagaaaa aaacttactg ggtaggtgat 2488
tctaatacgc tgcagttctt ttgtacact taattacagt taaagaagca atctccttac 2548
tggttttcag catgactatg tatttttcta tgttttttta attaaaaatt tttaaaatac 2608
ttgtttcagc ttctctgcta gatttctaca ttaacttgaa aattttttta ccaagtcgct 2668
cctaggttct taaggataat ttccctcaat cacaactacac atcacacaag atttgacigt 2728
aatattttaa tattaccctc caagtctgta cctcaaatga attctttaag gagatggact 2788
aattgacttg caaagacctc cctccagact tcaaaaggaa tgaacttggt acttgcagca 2848
ttcatttggt ttccaatgt ttgaaatagt tcaaaactgca gctaacccta gtcaaaacta 2908
tttttgtaaa agacatttga tagaaaggaa cacgttttta catacttttg caaaataagt 2968
aaataataaa taaaataaag ccaaccttca aagaacttga agctttgtag gigagatgca 3028
acaagccctg cttttgcata atgcaatcaa aaatatgtgt ttttaagatt agttgaatat 3088
aagaaaatgc ttgacaaata ttccaatgta tttaacaaa atgtgatttt tgaatatgt 3148
ctcaaccaga ttatttttaa acgttcttta tgtagagttt ttatgccttt cctcctagt 3208
gagtgtgctg actttttaac atggtattat caactgggcc aggaggtagt ttctcatgac 3268
ggcttttgte agtatggett ttagtactga agccaaatga aactcaaac catctctctt 3328
ccagctgett cagggaggta gtttcaaagg ccacatacct ccttgagact ggcagatcgc 3388
tcactgttgt gaatcaccaa aggagctatg gagagaatta aaactcaaca ttactgttaa 3448

ctgtgcgtta aataagcaaa taaacagtgg ctcataaaaa taaaagtcgc attccatata 3508
 ttgggatggg ccttttagaa acccatttgg ccagctcata aaatggaagc aattgctcat 3568
 gtggccaaa calgggtgcac cgagtgatit ccatctctgg taaagttaca cttttaattc 3628
 ctgtatgttg tacaatcaaa acacactact acctcttaag tcccagtata cctcattttt 3688
 catactgaaa aaaaaagctt gtggccaatg gaacagtaag aacatcataa aatttttata 3748
 tatatagttt atttttgttg gagataaatt ttataggact gtcttttgcg gtgtttggtc 3808
 gcagctacat aagactggac atttaacttt tctaccattt ctgcaagtta ggtatgtttg 3868
 caggagaaaa gtaacaagac gtttaactgc agttgacttt ctccctgttc ctttgagtgt 3928
 cttctaactt tattctttgt tctttatgia gaattgctgt ctatgattgt actttgaatc 3988
 gcttgcttgt tgaatatatt tctctagtgt attatcactg tctgttctgc acaataaaca 4048
 taacagcctc tgtgatecc 4067

<210> 34

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ser Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Gln Pro Ser Thr Ser Ala Gln

1 5 10 15

Gly Gln Pro Ala Ala Pro Ala Pro Gln Lys Arg Gly Arg Gly Arg Pro

20 25 30

Arg Lys Gln Gln Gln Glu Pro Thr Gly Glu Pro Ser Pro Lys Arg Pro

35 40 45

Arg Gly Arg Pro Lys Gly Ser Lys Asn Lys Ser Pro Ser Lys Ala Ala

50 55 60

Gln Lys Lys Ala Glu Ala Thr Gly Glu Lys Arg Pro Arg Gly Arg Pro

65 70 75 80

Arg Lys Trp Pro Gln Gln Val Val Gln Lys Lys Pro Ala Gln Glu Glu

85

90

95

Thr Glu Glu Thr Ser Ser Gln Glu Ser Ala Glu Glu Asp

100

105

<210> 35

<211> 4228

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (148).. (1032)

<400> 35

ggcgcagtag cagcgagcag cagagtcgc acgcgccgc gaggggcaga agagcgcgag 60
 ggagcgcggg gcagcagaag cgagagccga gcgcggaccc agccaggacc cacagccctc 120
 cccagctgcc caggaagagc cccagcc atg gaa cac cag ctc ctg tgc tgc gaa 174

Met Glu His Gln Leu Leu Cys Cys Glu

1

5

gtg gaa acc atc cgc cgc gcg tac ccc gat gcc aac ctc ctc aac gac 222

Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala Tyr Pro Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp

10

15

20

25

cgg gtg ctg cgg gcc atg ctg aag gcg gag gag acc tgc gcg ccc tcg 270

Arg Val Leu Arg Ala Met Leu Lys Ala Glu Glu Thr Cys Ala Pro Ser

30

35

40

gtg tcc tac ttc aaa tgt gtg cag aag gag gtc ctg ccg tcc atg cgg 318

Val Ser Tyr Phe Lys Cys Val Gln Lys Glu Val Leu Pro Ser Met Arg

45

50

55

aag atc gtc gcc acc tgg atg ctg gag gtc tgc gag gaa cag aag tgc 366
 Lys Ile Val Ala Thr Trp Met Leu Glu Val Cys Glu Glu Gln Lys Cys
 60 65 70
 gag gag gag gtc ttc ccg ctg gcc atg aac tac ctg gac cgc ttc ctg 414
 Glu Glu Glu Val Phe Pro Leu Ala Met Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Leu
 75 80 85
 tgc ctg gag ccc gtg aaa aag agc cgc ctg cag ctg ctg ggg gcc act 462
 Ser Leu Glu Pro Val Lys Lys Ser Arg Leu Gln Leu Leu Gly Ala Thr
 90 95 100 105
 tgc atg ttc gtg gcc tct aag atg aag gag acc atc ccc ctg acg gcc 510
 Cys Met Phe Val Ala Ser Lys Met Lys Glu Thr Ile Pro Leu Thr Ala
 110 115 120
 gag aag ctg tgc atc tac acc gac aac tcc atc cgg ccc gag gag ctg 558
 Glu Lys Leu Cys Ile Tyr Thr Asp Asn Ser Ile Arg Pro Glu Glu Leu
 125 130 135
 ctg caa atg gag ctg ctc ctg gtg aac aag ctc aag tgg aac ctg gcc 606
 Leu Gln Met Glu Leu Leu Leu Val Asn Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala
 140 145 150
 gca atg acc ccg cac gat ttc att gaa cac ttc ctc tcc aaa atg cca 654
 Ala Met Thr Pro His Asp Phe Ile Glu His Phe Leu Ser Lys Met Pro
 155 160 165
 gag gcg gag gag aac aaa cag atc atc cgc aaa cac gcg cag acc ttc 702
 Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln Ile Ile Arg Lys His Ala Gln Thr Phe
 170 175 180 185
 gtt gcc ctc tgt gcc aca gat gtg aag ttc att tcc aat ccg ccc tcc 750
 Val Ala Leu Cys Ala Thr Asp Val Lys Phe Ile Ser Asn Pro Pro Ser

190	195	200	
atg gtg gca gcg ggg agc gtg gtg gcc gca gtg caa ggc ctg aac ctg			798
Met Val Ala Ala Gly Ser Val Val Ala Ala Val Gln Gly Leu Asn Leu			
205	210	215	
agg agc ccc aac aac ttc ctg tcc tac tac cgc ctc aca cgc ttc ctc			846
Arg Ser Pro Asn Asn Phe Leu Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu			
220	225	230	
tcc aga gtg atc aag tgt gac cca gac tgc ctc cgg gcc tgc cag gag			894
Ser Arg Val Ile Lys Cys Asp Pro Asp Cys Leu Arg Ala Cys Gln Glu			
235	240	245	
cag atc gaa gcc ctg ctg gag tca agc ctg cgc cag gcc cag cag aac			942
Gln Ile Glu Ala Leu Leu Glu Ser Ser Leu Arg Gln Ala Gln Gln Asn			
250	255	260	265
atg gac ccc aag gcc gcc gag gag gag gaa gag gag gag gag gag gtg			990
Met Asp Pro Lys Ala Ala Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val			
270	275	280	
gac ctg gct tgc aca ccc acc gac gtg cgg gac gtg gac atc			1032
Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr Asp Val Arg Asp Val Asp Ile			
285	290	295	
tgaggcgccc aggcaggcgg gcgccaccgc caccgcagc gagggcggag ccggccccag			1092
gtgctccaact gacagtcctt cctctccgga gcatittgat accagaaggg aaagcttcat			1152
tctccttggt gtgggtgtgt ttttctttg cttttcccc ctccatctc tgacttaage			1212
aaaagaaaaa gatlacccaa aaactgtcct taaaagagag agagagaaaa aaaaaatagt			1272
attlgcataa ccttgagcgg tgggggagga gggttgtgct acagatgata gaggatttta			1332
taccceataa atcaactcgt ttttatatta atgtacttgt ttctctgttg taagaatagg			1392
cattaacaca aaggaggcgt ctggggagag gattaggttc catcctttac gtgttttaaa			1452
aaaagcataa aaacatttta aaaacataga aaaattcage aaaccatttt taaagtagaa			1512

gagggtttta ggtagaaaaa catattcttg tgcctttcct gataaagcac agctgtagtg 1572
gggttctagg catctctgta ctttgcttgc tcatatgcat gtagtcacit lataagtcat 1632
tgtatgltat tatattccgt aggtagaigt gtaaccitct caccitattc atggctgaag 1692
tcacctcttg gttacagtag cgtagcgtgg cgtgtgcat gtcctttgcg cctgtgacca 1752
ccaccccaac aaaccatcca gtgacaaacc atccagtga ggtlgtcgg gcaccagcca 1812
gcgtagcagg gtcgggaaag gccaccigt ccacictac gatacgctac tataaagaga 1872
agacgaaata gtgacataat atattctatt ttatactct tctatitct gtagtgacct 1932
gtttatgaga tgcgtgtttt ctaccaacg gccctgcagc cagctcacgt ccaggttcaa 1992
cccacagcta ctgggttgtt gtctctcttc atattctaaa accattccat tccaagcac 2052
tttcagtcga atagggttag gaaatagcgc tgttttgtt gtgtgtgcag ggagggcagt 2112
tttctaattg aatggtttgg gaataccat gtacttgtt gcaagcagga ctttgaggca 2172
agtgtgggcc actgtgttgg cagtggaggt ggggtgttt ggaggctgcg tgccagtcaa 2232
gaagaaaaag gtttgcattc tcacattgcc aggatgataa gtctcttcc tttctttaa 2292
agaagttgaa gtttaggaat ctttgggtgc caactgggt ttgaaagtag ggacctcaga 2352
ggtttacctg gagaacaggt ggtttttaag ggttatctta gatgtttcac accggaaggt 2412
ttttaaacac taaaatatat aatttatagt taaggctaaa aagtataatt attgcagagg 2472
atgttcataa ggccagtatg attataaat gcaatctccc ctgatttaa acacacagat 2532
acacacacac acacacacac acacacaaac cttctgcctt tgatgttaca gatttaatac 2592
agtttatit taaagataga tcttttata ggtgagaaaa aaacaatctg gaagaaaaaa 2652
accacacaaa gacattgatt cagcctgttt ggcgtttccc agagtcact gattggacag 2712
gcatgggtgc aaggaaaaat agggtaacta acctaatgc ggttccgatg aattcttate 2772
cccgtcccct tcttttaaaa aacttagtga caaaatagac aatttcaca tcttggtat 2832
glaattcttg taatttttat ttaggaagtg tgaaggag gtggcaagag tgtggaggct 2892
gacgtgtgag ggaggacagg cgggaggagg tgtgaggagg aggcctccga gggaagggg 2952
cgggtccac accggggaca ggccgcagct ccattttctt attgcgtgc taccgtgac 3012
ttccaggcac ggtttggaaa tattcacatc gcttctgtgt atctcttca cattgtttgc 3072

tgetattgga ggatcagttt ttgtttttac aatgtcalat actgceatgt actagtittta 3132
 gtlttctctt agaacattgt attacagaig ccttttttgt agtttttttt ttttttatgt 3192
 gatcaatttt gacttaatgt gattactgct ctattccaaa aaggttgctg ttccacaata 3252
 cctcatgctt cacttagcca tggtaggacc agcgggcagg ttctgcectg tttggcgggc 3312
 agaacgcgg gcgcgatccc acacaggctg gcgggggccc gccccgaggc cgcgtgcgtg 3372
 agaaccgcgc cgggtgcccc agagaccagg ctgtgtccct ctctcttccc ctgcgcectgt 3432
 gatgctgggc acttcatctg atcgggggag tagcatcata gtagttttta cagctgtgtt 3492
 atwcittgag tgtagctatg gaagttgcat aattattatt attattatta taacaagtgt 3552
 gtcttacgtg ccaccacggc gttgtaccig taggactctc attcgggatg attggaatag 3612
 ctcttggaat ttgttcaagt ttgggtaig ttlaatctgt tatgtactag tgttctgttt 3672
 gttattgttt tgttaattac accataatgc taattttaaag agactccaaa tctcaatgaa 3732
 gccagctcac agtgcctgtt gccccggica cctagcaagc tgccgaacca aaagaatttg 3792
 caccctcgtg cgggcccacg tggttggggc cctgcccctg cagggtcctc ctgtgctcgg 3852
 aggccatctc gggcacaggc ccaccccgcc ccacccctcc agaacacggc tcacgcttac 3912
 ctcaaccatc ctggctgcgg cgtctgtctg aaccacgcgg gggccttgag ggacgctttg 3972
 tctgtcgtga tggggcaagg gcacaagtc tggatgttgt gtgtctcgag aggccaaagg 4032
 ctggtaggcaa gtgcacgggg cacagcggag tctgtcctgt gacgcgcaag tctgagggtc 4092
 tgggcggcgg gcggctgggt ctgtgcattt ctggttgcaac cgcggcgctt cccagcacca 4152
 acatgtaacc ggcatgttc cagcagaaga caaaaagaca aacatgaaag tctagaaaata 4212
 aaactggtaa aacccc 4228

<210> 36

<211> 295

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Glu His Gln Leu Leu Cys Cys Glu Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala

1	5	10	15
Tyr Pro Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp Arg Val Leu Arg Ala Met Leu			
20	25	30	
Lys Ala Glu Glu Thr Cys Ala Pro Ser Val Ser Tyr Phe Lys Cys Val			
35	40	45	
Gln Lys Glu Val Leu Pro Ser Met Arg Lys Ile Val Ala Thr Trp Met			
50	55	60	
Leu Glu Val Cys Glu Glu Gln Lys Cys Glu Glu Glu Val Phe Pro Leu			
65	70	75	80
Ala Met Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Leu Ser Leu Glu Pro Val Lys Lys			
85	90	95	
Ser Arg Leu Gln Leu Leu Gly Ala Thr Cys Met Phe Val Ala Ser Lys			
100	105	110	
Met Lys Glu Thr Ile Pro Leu Thr Ala Glu Lys Leu Cys Ile Tyr Thr			
115	120	125	
Asp Asn Ser Ile Arg Pro Glu Glu Leu Leu Gln Met Glu Leu Leu Leu			
130	135	140	
Val Asn Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala Ala Met Thr Pro His Asp Phe			
145	150	155	160
Ile Glu His Phe Leu Ser Lys Met Pro Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln			
165	170	175	
Ile Ile Arg Lys His Ala Gln Thr Phe Val Ala Leu Cys Ala Thr Asp			
180	185	190	
Val Lys Phe Ile Ser Asn Pro Pro Ser Met Val Ala Ala Gly Ser Val			
195	200	205	
Val Ala Ala Val Gln Gly Leu Asn Leu Arg Ser Pro Asn Asn Phe Leu			
210	215	220	

Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser Arg Val Ile Lys Cys Asp
 225 230 235 240
 Pro Asp Cys Leu Arg Ala Cys Gln Glu Gln Ile Glu Ala Leu Leu Glu
 245 250 255
 Ser Ser Leu Arg Gln Ala Gln Gln Asn Met Asp Pro Lys Ala Ala Glu
 260 265 270
 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr
 275 280 285
 Asp Val Arg Asp Val Asp Ile
 290 295

<210> 37

<211> 5007

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (436).. (3402)

<400> 37

ggggccccg cgggccggag cggggcggg ggccggggcc taggcgcgcg gacctgcgag 60
 cggacccgag aggcggcggc ggcgcagcgg aacggcagag cgggccggag gggccgagg 120
 cggccggcgc aggcacccgt gccleccctc tgccaggaac ctgggggcct tgtgtgtgac 180
 caggacctgg tgccccccgg gcggtggcag agccccctgc ccaagctgct tctgcccgc 240
 acctctgac aagtgccctag agggatgtgt gtgccagccc tcggtccagt gcccgctcct 300
 gagctgactc ctgctgggcc ccgacagctt gccgtgttcc ctgtgcctgt agtcccttgg 360
 ttggatagct gccgccccgg agaggtagacc cgggcgccct gctagggtag agggccctgc 420
 ccctggcccc ggatc atg aaa ggc ctc ggt gac agc cgc ccc cgc cac ctc 471

Met Lys Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Arg His Leu

1

5

10

tcc gac agc cta gac cca ccc cac gag ccc ctg ttt gca ggg acc gac 519

Ser Asp Ser Leu Asp Pro Pro His Glu Pro Leu Phe Ala Gly Thr Asp

15

20

25

cgc aac ccc tac ctg ctg tgg ccc acg gag gcc ttc gcc cgc gag gcc 567

Arg Asn Pro Tyr Leu Leu Ser Pro Thr Glu Ala Phe Ala Arg Glu Ala

30

35

40

cgc ttc ccc ggg cag aac acc ctg cca gga gat ggc ctc ttt ccc ctc 615

Arg Phe Pro Gly Gln Asn Thr Leu Pro Gly Asp Gly Leu Phe Pro Leu

45

50

55

60

aac aac cag ctg ccc ccg ccc agc agc acc ttt ccc cgc atc cac tac 663

Asn Asn Gln Leu Pro Pro Pro Ser Ser Thr Phe Pro Arg Ile His Tyr

65

70

75

aac tcc cac ttc gag gtg cca gag gag agc ccc ttc ccc agc cat gcc 711

Asn Ser His Phe Glu Val Pro Glu Glu Ser Pro Phe Pro Ser His Ala

80

85

90

caa gcc acc aag atc aac cgg ctg ccc gcc aac ctc ctg gac cag ttt 759

Gln Ala Thr Lys Ile Asn Arg Leu Pro Ala Asn Leu Leu Asp Gln Phe

95

100

105

gag aag cag ctg ccc atc cac cgt gat ggc ttc agc acc ctc caa ttt 807

Glu Lys Gln Leu Pro Ile His Arg Asp Gly Phe Ser Thr Leu Gln Phe

110

115

120

ccc cgt ggc gag gcc aag gcc cgt ggt gag agc cct ggc cgc atc cgc 855

Pro Arg Gly Glu Ala Lys Ala Arg Gly Glu Ser Pro Gly Arg Ile Arg

125

130

135

140

cac ctg gtc cac tca gtc cag cgg ctt ttc ttc acc aag gca ccc tca 903
 His Leu Val His Ser Val Gln Arg Leu Phe Phe Thr Lys Ala Pro Ser
 145 150 155
 ctg gag ggc aca gcg ggc aag gtc ggt ggc aat ggc agc aag aag ggt 951
 Leu Glu Gly Thr Ala Gly Lys Val Gly Gly Asn Gly Ser Lys Lys Gly
 160 165 170
 ggc atg gag gac ggc aag ggc cgg agg gcc aaa agc aag gag cgg gcc 999
 Gly Met Glu Asp Gly Lys Gly Arg Arg Ala Lys Ser Lys Glu Arg Ala
 175 180 185
 aag gct ggg gag ccc aaa cgg cgc agc cgc tcc aac atc tca ggc tgg 1047
 Lys Ala Gly Glu Pro Lys Arg Arg Ser Arg Ser Asn Ile Ser Gly Trp
 190 195 200
 tgg agc tcc gat gac aac ttg gac ggc gag gcc ggc gcc ttc cgc agc 1095
 Trp Ser Ser Asp Asp Asn Leu Asp Gly Glu Ala Gly Ala Phe Arg Ser
 205 210 215 220
 agt ggc cca gcc tct ggg ctg atg ata cta ggc cgc cag gca gaa cgc 1143
 Ser Gly Pro Ala Ser Gly Leu Met Ile Leu Gly Arg Gln Ala Glu Arg
 225 230 235
 agc cag cca cgc tac ttc atg cac gcc tac aac acc atc agt ggc cac 1191
 Ser Gln Pro Arg Tyr Phe Met His Ala Tyr Asn Thr Ile Ser Gly His
 240 245 250
 atg ctc aaa acc acc aag aac aac act act gag ctg act gcc cca cca 1239
 Met Leu Lys Thr Thr Lys Asn Asn Thr Thr Glu Leu Thr Ala Pro Pro
 255 260 265
 ccc ccg ccc gca ccc cca gcc acc tgc ccc agc ctt ggg gtg ggc act 1287
 Pro Pro Pro Ala Pro Pro Ala Thr Cys Pro Ser Leu Gly Val Gly Thr
 270 275 280

gac acc aac tac gtc aaa cgg ggc tcc tgg tcc act ctg acc ctc agc 1335
 Asp Thr Asn Tyr Val Lys Arg Gly Ser Trp Ser Thr Leu Thr Leu Ser
 285 290 295 300
 cac gcc cac gag gtc tgc cag aag acc tca gcc acc ttg gat aag agc 1383
 His Ala His Glu Val Cys Gln Lys Thr Ser Ala Thr Leu Asp Lys Ser
 305 310 315
 ctg ctc aag tcc aaa tcc tgc cac cag ggt cta gcc tac cat tac ctg 1431
 Leu Leu Lys Ser Lys Ser Cys His Gln Gly Leu Ala Tyr His Tyr Leu
 320 325 330
 cag gtg ccc ggc ggc ggc ggc gag tgg agc acc acg ctg ctg tcc cca 1479
 Gln Val Pro Gly Gly Gly Gly Glu Trp Ser Thr Thr Leu Leu Ser Pro
 335 340 345
 cgc gag acg gat gcc gcg gcc gag ggc cct atc ccg tgc cgg cgc atg 1527
 Arg Glu Thr Asp Ala Ala Ala Glu Gly Pro Ile Pro Cys Arg Arg Met
 350 355 360
 cgc agc ggc agc tac atc aag gcc atg ggc gac gag gac agc gac gag 1575
 Arg Ser Gly Ser Tyr Ile Lys Ala Met Gly Asp Glu Asp Ser Asp Glu
 365 370 375 380
 tcc ggc ggc agc ccc aag ccc tca ccc aag acc gcg gcg cgg cgc cag 1623
 Ser Gly Gly Ser Pro Lys Pro Ser Pro Lys Thr Ala Ala Arg Arg Gln
 385 390 395
 agc tat ctg agg gcc acg cag cag tgc ctg gga gag cag agc aac ccc 1671
 Ser Tyr Leu Arg Ala Thr Gln Gln Ser Leu Gly Glu Gln Ser Asn Pro
 400 405 410
 cgc agg agt ctg gac cgc ctg gat tca gtg gac atg ctg ctg ccc tcc 1719
 Arg Arg Ser Leu Asp Arg Leu Asp Ser Val Asp Met Leu Leu Pro Ser

415	420	425	
aag tgt ccg agc tgg gaa gag gac tac acc ccc gtc agc gac agc ctc			1767
Lys Cys Pro Ser Trp Glu Glu Asp Tyr Thr Pro Val Ser Asp Ser Leu			
430	435	440	
aac gac tcc agc tgc atc agc cag att ttt gga cag gcc tcc ctg atc			1815
Asn Asp Ser Ser Cys Ile Ser Gln Ile Phe Gly Gln Ala Ser Leu Ile			
445	450	455	460
ccc cag ttg ttt ggc cat gag cag cag gta cgg gag gca gag ctg agt			1863
Pro Gln Leu Phe Gly His Glu Gln Gln Val Arg Glu Ala Glu Leu Ser			
465	470	475	
gac cag tat gag gcg gcc tgc gag tca gcc tgc agt gaa gcg gag tcc			1911
Asp Gln Tyr Glu Ala Ala Cys Glu Ser Ala Cys Ser Glu Ala Glu Ser			
480	485	490	
aca gcg gca gag acg ctt gac ttg cca ctg ccc agc tac ttc cgc tcc			1959
Thr Ala Ala Glu Thr Leu Asp Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Phe Arg Ser			
495	500	505	
cgc agc cac agc tac ctg cgt gcc atc cag gca ggc tgc tgc cag gag			2007
Arg Ser His Ser Tyr Leu Arg Ala Ile Gln Ala Gly Cys Ser Gln Glu			
510	515	520	
gag gac agt gtc tcc ctg cag tcc ctc tcc cca ccg ccc agt acc ggc			2055
Glu Asp Ser Val Ser Leu Gln Ser Leu Ser Pro Pro Pro Ser Thr Gly			
525	530	535	540
agc ctc agc aat agt cgc acg ctt ccg agt tca tca tgc cta gtg gcg			2103
Ser Leu Ser Asn Ser Arg Thr Leu Pro Ser Ser Ser Cys Leu Val Ala			
545	550	555	
tat aag aag acc ccg cca ccg gtc cct cca cgc acc act tca aag ccg			2151
Tyr Lys Lys Thr Pro Pro Pro Val Pro Pro Arg Thr Thr Ser Lys Pro			

560	565	570	
ttc atc tca gtc aca gtc cag agc agt act gag tct gcc cag gac acc	2199		
Phe Ile Ser Val Thr Val Gln Ser Ser Thr Glu Ser Ala Gln Asp Thr			
575	580	585	
tac ctg gac agc cag gac cac aag agc gag gtg act agc cag tcg ggc	2247		
Tyr Leu Asp Ser Gln Asp His Lys Ser Glu Val Thr Ser Gln Ser Gly			
590	595	600	
ctg agc aac tcg tcg gac agc ctg gac agc agt acc cga ccg ccc agc	2295		
Leu Ser Asn Ser Ser Asp Ser Leu Asp Ser Ser Thr Arg Pro Pro Ser			
605	610	615	620
gtg aca cgg ggt gga gtc gcc cca gcc cct gag gcc cca gag cca ccc	2343		
Val Thr Arg Gly Gly Val Ala Pro Ala Pro Glu Ala Pro Glu Pro Pro			
625	630	635	
cca aaa cat gca gct ctg aaa agt gaa caa ggg acg ctg acc agc tct	2391		
Pro Lys His Ala Ala Leu Lys Ser Glu Gln Gly Thr Leu Thr Ser Ser			
640	645	650	
gag tcc cac ccc gag gcc gcc ccc aaa agg aaa ctg tca tcg ata gga	2439		
Glu Ser His Pro Glu Ala Ala Pro Lys Arg Lys Leu Ser Ser Ile Gly			
655	660	665	
ata caa gag agg act aga agg aac ggt tcc cac ctc tcg gag gac aac	2487		
Ile Gln Glu Arg Thr Arg Arg Asn Gly Ser His Leu Ser Glu Asp Asn			
670	675	680	
gga ccc aaa gcg atc gat gtg atg gca ccc tcc tca gaa agc agc gtc	2535		
Gly Pro Lys Ala Ile Asp Val Met Ala Pro Ser Ser Glu Ser Ser Val			
685	690	695	700
ccc tct cac agt atg tcc tcc cga cgg gac aca gac tcg gat acc cag	2583		

Pro Ser His Ser Met Ser Ser Arg Arg Asp Thr Asp Ser Asp Thr Gln
 705 710 715
 gat gcc aat gac tca agc tgt aag tca tct gag agg agc ctc ccg gac 2631
 Asp Ala Asn Asp Ser Ser Cys Lys Ser Ser Glu Arg Ser Leu Pro Asp
 720 725 730
 tgt acc cct cac ccc aac tcc atc agc atc gat gcc ggt ccc cgg cag 2679
 Cys Thr Pro His Pro Asn Ser Ile Ser Ile Asp Ala Gly Pro Arg Gln
 735 740 745
 gcc ccc aag att gcc cag atc aag cgc aac ctc tcc tat gga gac aac 2727
 Ala Pro Lys Ile Ala Gln Ile Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Gly Asp Asn
 750 755 760
 agc gac cct gcc cta gag gcg tcc tgc ctg ccc cca ccc gac ccc tgg 2775
 Ser Asp Pro Ala Leu Glu Ala Ser Ser Leu Pro Pro Pro Asp Pro Trp
 765 770 775 780
 ctc gag acc tcc tcc agc tcc cca gca gag ccg gca cag cca ggg gcc 2823
 Leu Glu Thr Ser Ser Ser Ser Pro Ala Glu Pro Ala Gln Pro Gly Ala
 785 790 795
 tgc cgc cga gac ggc tac tgg ttc cta aag cta ctg cag gca gaa aca 2871
 Cys Arg Arg Asp Gly Tyr Trp Phe Leu Lys Leu Leu Gln Ala Glu Thr
 800 805 810
 gag cgg ctg gaa ggc tgg tgc tgc cag atg gac aag gag acc aaa gag 2919
 Glu Arg Leu Glu Gly Trp Cys Cys Gln Met Asp Lys Glu Thr Lys Glu
 815 820 825
 aac aac ctc tct gaa gaa gtc tta gga aaa gtc ctc agt gct gtg ggc 2967
 Asn Asn Leu Ser Glu Glu Val Leu Gly Lys Val Leu Ser Ala Val Gly
 830 835 840
 agt gcc cag cta ctg atg tcc cag aaa ttc cag cag ttc cgg ggc ctc 3015

Ser Ala Gln Leu Leu Met Ser Gln Lys Phe Gln Gln Phe Arg Gly Leu
 845 850 855 860
 tgt gag caa aac ttg aac cct gat gcc aac cca cgc ccc aca gcc cag 3063
 Cys Glu Gln Asn Leu Asn Pro Asp Ala Asn Pro Arg Pro Thr Ala Gln
 865 870 875
 gac ctg gca ggg ttc tgg gac ctg cta cag ctg tcc atc gag gat atc 3111
 Asp Leu Ala Gly Phe Trp Asp Leu Leu Gln Leu Ser Ile Glu Asp Ile
 880 885 890
 agc atg aag ttc gat gaa ctc tac cac ctc aag gcc aac agc tgg cag 3159
 Ser Met Lys Phe Asp Glu Leu Tyr His Leu Lys Ala Asn Ser Trp Gln
 895 900 905
 ctg gtg gag acc ccc gag aag agg aag gaa gag aag aaa cca ccc cct 3207
 Leu Val Glu Thr Pro Glu Lys Arg Lys Glu Glu Lys Lys Pro Pro Pro
 910 915 920
 ccg gtc cca aag aag cca gcc aaa tcc aag ccg gca glg agc cgc gac 3255
 Pro Val Pro Lys Lys Pro Ala Lys Ser Lys Pro Ala Val Ser Arg Asp
 925 930 935 940
 aag gcc tca gac gcc agc gac aag cag cgc cag gag gcc cgc aag aga 3303
 Lys Ala Ser Asp Ala Ser Asp Lys Gln Arg Gln Glu Ala Arg Lys Arg
 945 950 955
 ctc ctg gcg gcc aag cgg gca gct tct gtg cgg cag aac tca gcc acc 3351
 Leu Leu Ala Ala Lys Arg Ala Ala Ser Val Arg Gln Asn Ser Ala Thr
 960 965 970
 gag agc gca gac agc atc gag att tat gtc ccg gag gcc cag acc agg 3399
 Glu Ser Ala Asp Ser Ile Glu Ile Tyr Val Pro Glu Ala Gln Thr Arg
 975 980 985

ctc tgagaccatg caggaggaaa gaaacgattt taaatcatta aaaacacaaa 3452

Leu

aactaagtgc gaacggaaca gagttttctc aacctttgct atggttattc tgtctagaga 3512

cccigagecca acitticaaat tgacgcatac aagggtcac aatttggctt ttttgggtcc 3572

ctcccagctt taggttatga agattttact cacaaaaaaa atcaacaaaa atcacgaaac 3632

tagaaaactt tttttttcct ctgctggcc ggggtggact agatagatgg acgtcggcaa 3692

ctcccggccc agcctccata ctgcggtctt ttactcggt ctatctgatg agaactcaca 3752

ctagcttggt tacaagatga cgacagtcca agggcagcct tgggcacctg ccatgtccct 3812

cclttcccca gctatccccg ctctgacctt gattttcatt cttatgtttt tctcttttcc 3872

cttcagagct cacacagtgg tcaccattgt ggcaagcggc ttctcgggtc tcagccctct 3932

ctgcggltga gggcccagag gacagagaga tggacatgca tccccctct ccccccgcca 3992

agtgtcaca cacaacctca cgcgcacaca cacacacga gatggagcg cctcactggg 4052

aggtgccccg ccagccctgg gcagtgtcag gcaggactca ctaccgctg agcagatgag 4112

agaaglttta gtcttggcgg gtggaaatga gaagaagcca cagttaacac actccagact 4172

cctgcccitt tattttctcc agccccctct tcttcagca aaatctagga ctcccagtg 4232

gcttccaggg ggccgtcagt cctcagccgc gcctgtgtcc ggtgcccag gggcgggagg 4292

cgtgtctgt atgtatgtt acataatcac atagacctta gagtgtatag ttaacaaacg 4352

cccactgct caccatgcc caccagcgc cgcgcgcgt ggctctcggg gcacctggca 4412

ggagcggggt gtgtgaatag catatatatt tacatgtact atatctaggt gtgtgtacaa 4472

gtgtgtgtaa aaatatatac ctgtgtgtga agcagccctt ttttttttg gttccacc 4532

ccccccccc gccccgcaat cctaagggcc catctgcca gccctcaggt ttctgttct 4592

atttttttt taaccccaat tatcttctc tctctctgc cccgcctcc cactcccagg 4652

gtgtcacgag ccttgagctg caatggccc ggctgcagg gcgggtagg ggagggcagg 4712

ggctcagccc cgaagccagc tcagtaacct aggggtgct ctatctgtg tatgcctc 4772

ctggcatcc gagacatct ctggctggc gctgtgtca ggggggacc ccccccgtc 4832

cccaggtaga ccaagggtct gtccggggc ccattccag ctggccgcc gtctgtgacc 4892

tigggaagt cacttgacct ctgtgtgct caacttctc ctctgtaaaa cggggacagt 4952

ccctgcccc cccctacctca caggcatgtt gigagaataa atgaggtaac gtgta 5007

<210> 38

<211> 989

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Lys Gly Leu Gly Asp Ser Arg Pro Arg His Leu Ser Asp Ser Leu

1 5 10 15

Asp Pro Pro His Glu Pro Leu Phe Ala Gly Thr Asp Arg Asn Pro Tyr

20 25 30

Leu Leu Ser Pro Thr Glu Ala Phe Ala Arg Glu Ala Arg Phe Pro Gly

35 40 45

Gln Asn Thr Leu Pro Gly Asp Gly Leu Phe Pro Leu Asn Asn Gln Leu

50 55 60

Pro Pro Pro Ser Ser Thr Phe Pro Arg Ile His Tyr Asn Ser His Phe

65 70 75 80

Glu Val Pro Glu Glu Ser Pro Phe Pro Ser His Ala Gln Ala Thr Lys

85 90 95

Ile Asn Arg Leu Pro Ala Asn Leu Leu Asp Gln Phe Glu Lys Gln Leu

100 105 110

Pro Ile His Arg Asp Gly Phe Ser Thr Leu Gln Phe Pro Arg Gly Glu

115 120 125

Ala Lys Ala Arg Gly Glu Ser Pro Gly Arg Ile Arg His Leu Val His

130 135 140

Ser Val Gln Arg Leu Phe Phe Thr Lys Ala Pro Ser Leu Glu Gly Thr

145 150 155 160

Ala Gly Lys Val Gly Gly Asn Gly Ser Lys Lys Gly Gly Met Glu Asp			
165	170	175	
Gly Lys Gly Arg Arg Ala Lys Ser Lys Glu Arg Ala Lys Ala Gly Glu			
180	185	190	
Pro Lys Arg Arg Ser Arg Ser Asn Ile Ser Gly Trp Trp Ser Ser Asp			
195	200	205	
Asp Asn Leu Asp Gly Glu Ala Gly Ala Phe Arg Ser Ser Gly Pro Ala			
210	215	220	
Ser Gly Leu Met Ile Leu Gly Arg Gln Ala Glu Arg Ser Gln Pro Arg			
225	230	235	240
Tyr Phe Met His Ala Tyr Asn Thr Ile Ser Gly His Met Leu Lys Thr			
245	250	255	
Thr Lys Asn Asn Thr Thr Glu Leu Thr Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala			
260	265	270	
Pro Pro Ala Thr Cys Pro Ser Leu Gly Val Gly Thr Asp Thr Asn Tyr			
275	280	285	
Val Lys Arg Gly Ser Trp Ser Thr Leu Thr Leu Ser His Ala His Glu			
290	295	300	
Val Cys Gln Lys Thr Ser Ala Thr Leu Asp Lys Ser Leu Leu Lys Ser			
305	310	315	320
Lys Ser Cys His Gln Gly Leu Ala Tyr His Tyr Leu Gln Val Pro Gly			
325	330	335	
Gly Gly Gly Glu Trp Ser Thr Thr Leu Leu Ser Pro Arg Glu Thr Asp			
340	345	350	
Ala Ala Ala Glu Gly Pro Ile Pro Cys Arg Arg Met Arg Ser Gly Ser			
355	360	365	

Tyr Ile Lys Ala Met Gly Asp Glu Asp Ser Asp Glu Ser Gly Gly Ser
 370 375 380
 Pro Lys Pro Ser Pro Lys Thr Ala Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Leu Arg
 385 390 395 400
 Ala Thr Gln Gln Ser Leu Gly Glu Gln Ser Asn Pro Arg Arg Ser Leu
 405 410 415
 Asp Arg Leu Asp Ser Val Asp Met Leu Leu Pro Ser Lys Cys Pro Ser
 420 425 430
 Trp Glu Glu Asp Tyr Thr Pro Val Ser Asp Ser Leu Asn Asp Ser Ser
 435 440 445
 Cys Ile Ser Gln Ile Phe Gly Gln Ala Ser Leu Ile Pro Gln Leu Phe
 450 455 460
 Gly His Glu Gln Gln Val Arg Glu Ala Glu Leu Ser Asp Gln Tyr Glu
 465 470 475 480
 Ala Ala Cys Glu Ser Ala Cys Ser Glu Ala Glu Ser Thr Ala Ala Glu
 485 490 495
 Thr Leu Asp Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Phe Arg Ser Arg Ser His Ser
 500 505 510
 Tyr Leu Arg Ala Ile Gln Ala Gly Cys Ser Gln Glu Glu Asp Ser Val
 515 520 525
 Ser Leu Gln Ser Leu Ser Pro Pro Pro Ser Thr Gly Ser Leu Ser Asn
 530 535 540
 Ser Arg Thr Leu Pro Ser Ser Ser Cys Leu Val Ala Tyr Lys Lys Thr
 545 550 555 560
 Pro Pro Pro Val Pro Pro Arg Thr Thr Ser Lys Pro Phe Ile Ser Val
 565 570 575
 Thr Val Gln Ser Ser Thr Glu Ser Ala Gln Asp Thr Tyr Leu Asp Ser

580	585	590	
Gln Asp His Lys Ser Glu Val Thr Ser Gln Ser Gly Leu Ser Asn Ser			
595	600	605	
Ser Asp Ser Leu Asp Ser Ser Thr Arg Pro Pro Ser Val Thr Arg Gly			
610	615	620	
Gly Val Ala Pro Ala Pro Glu Ala Pro Glu Pro Pro Pro Lys His Ala			
625	630	635	640
Ala Leu Lys Ser Glu Gln Gly Thr Leu Thr Ser Ser Glu Ser His Pro			
645	650	655	
Glu Ala Ala Pro Lys Arg Lys Leu Ser Ser Ile Gly Ile Gln Glu Arg			
660	665	670	
Thr Arg Arg Asn Gly Ser His Leu Ser Glu Asp Asn Gly Pro Lys Ala			
675	680	685	
Ile Asp Val Met Ala Pro Ser Ser Glu Ser Ser Val Pro Ser His Ser			
690	695	700	
Met Ser Ser Arg Arg Asp Thr Asp Ser Asp Thr Gln Asp Ala Asn Asp			
705	710	715	720
Ser Ser Cys Lys Ser Ser Glu Arg Ser Leu Pro Asp Cys Thr Pro His			
725	730	735	
Pro Asn Ser Ile Ser Ile Asp Ala Gly Pro Arg Gln Ala Pro Lys Ile			
740	745	750	
Ala Gln Ile Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Gly Asp Asn Ser Asp Pro Ala			
755	760	765	
Leu Glu Ala Ser Ser Leu Pro Pro Pro Asp Pro Trp Leu Glu Thr Ser			
770	775	780	
Ser Ser Ser Pro Ala Glu Pro Ala Gln Pro Gly Ala Cys Arg Arg Asp			

785	790	795	800
Gly Tyr Trp Phe Leu Lys Leu Leu Gln Ala Glu Thr Glu Arg Leu Glu			
805	810	815	
Gly Trp Cys Cys Gln Met Asp Lys Glu Thr Lys Glu Asn Asn Leu Ser			
820	825	830	
Glu Glu Val Leu Gly Lys Val Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Gln Leu			
835	840	845	
Leu Met Ser Gln Lys Phe Gln Gln Phe Arg Gly Leu Cys Glu Gln Asn			
850	855	860	
Leu Asn Pro Asp Ala Asn Pro Arg Pro Thr Ala Gln Asp Leu Ala Gly			
865	870	875	880
Phe Trp Asp Leu Leu Gln Leu Ser Ile Glu Asp Ile Ser Met Lys Phe			
885	890	895	
Asp Glu Leu Tyr His Leu Lys Ala Asn Ser Trp Gln Leu Val Glu Thr			
900	905	910	
Pro Glu Lys Arg Lys Glu Glu Lys Lys Pro Pro Pro Pro Val Pro Lys			
915	920	925	
Lys Pro Ala Lys Ser Lys Pro Ala Val Ser Arg Asp Lys Ala Ser Asp			
930	935	940	
Ala Ser Asp Lys Gln Arg Gln Glu Ala Arg Lys Arg Leu Leu Ala Ala			
945	950	955	960
Lys Arg Ala Ala Ser Val Arg Gln Asn Ser Ala Thr Glu Ser Ala Asp			
965	970	975	
Ser Ile Glu Ile Tyr Val Pro Glu Ala Gln Thr Arg Leu			
980	985		

<210> 39

<211> 2522

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (1545)

<400> 39

```

act gct ctc agt gag aag cgc acg ctg gag ggc gag ctg cat gat ctg   48
Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg Thr Leu Glu Gly Glu Leu His Asp Leu
      1              5              10              15
cgg ggc cag gtg gcc aag ctt gag gca gcc cta ggt gag gcc aag aag   96
Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu Glu Ala Ala Leu Gly Glu Ala Lys Lys
            20              25              30
caa ctt cag gat gag atg ctg cgg cgg gtg gat gct gag aac agg ctg   144
Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu Arg Arg Val Asp Ala Glu Asn Arg Leu
            35              40              45
cag acc atg aag gag gaa ctg gac ttc cag aag aac atc tac agt gag   192
Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu Asp Phe Gln Lys Asn Ile Tyr Ser Glu
            50              55              60
gag ctg cgt gag acc aag cgc cgt cat gag acc cga ctg gtg gag att   240
Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg Arg His Glu Thr Arg Leu Val Glu Ile
            65              70              75              80
gac aat ggg aag cag cgt gag ttt gag agc cgg ctg gcg gat gcg ctg   288
Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu Phe Glu Ser Arg Leu Ala Asp Ala Leu
            85              90              95
cag gaa ctg cgg gcc cag cat gag gac cag gtg gag cag tat aag aag   336
Gln Glu Leu Arg Ala Gln His Glu Asp Gln Val Glu Gln Tyr Lys Lys

```

100	105	110	
gag ctg gag aag act tat tet gcc aag ctg gac aat gcc agg cag tet			384
Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser Ala Lys Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ser			
115	120	125	
gct gag agg aac agc aac ctg gtg ggg gct gcc cac gag gag ctg cag			432
Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu Val Gly Ala Ala His Glu Glu Leu Gln			
130	135	140	
cag teg cgc atc cgc atc gac agc ctc tet gcc cag ctc agc cag ctc			480
Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp Ser Leu Ser Ala Gln Leu Ser Gln Leu			
145	150	155	160
cag aag cag ctg gca gcc aag gag gcg aag ctt cga gac ctg gag gac			528
Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys Glu Ala Lys Leu Arg Asp Leu Glu Asp			
165	170	175	
tca ctg gcc cgt gag cgg gac acc agc cgg cgg ctg ctg gcg gaa aag			576
Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp Thr Ser Arg Arg Leu Leu Ala Glu Lys			
180	185	190	
gag cgg gag atg gcc gag atg cgg gca agg atg cag cag cag ctg gac			624
Glu Arg Glu Met Ala Glu Met Arg Ala Arg Met Gln Gln Gln Leu Asp			
195	200	205	
gag tac cag gag ctt ctg gac atc aag ctg gcc ctg gac atg gag atc			672
Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp Ile Lys Leu Ala Leu Asp Met Glu Ile			
210	215	220	
cac gcc tac cgc aag ctc ttg gag ggc gag gag gag agg cta cgc ctg			720
His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Glu Arg Leu Arg Leu			
225	230	235	240
tcc ccc agc cct acc tcg cag cgc agc cgt ggc cgt gct tcc tet cac			768

Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ser Ser His
 245 250 255
 tea tcc cag aca cag ggt ggg ggc agc gtc acc aaa aag cgc aaa ctg 816
 Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly Gly Ser Val Thr Lys Lys Arg Lys Leu
 260 265 270
 gag tcc act gag agc cgc agc agc ttc tca cag cac gca cgc act agc 864
 Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser Ser Phe Ser Gln His Ala Arg Thr Ser
 275 280 285
 ggg cgc gtg gcc gtg gag gag gtg gat gag gag ggc aag ttt gtc cgg 912
 Gly Arg Val Ala Val Glu Glu Val Asp Glu Glu Gly Lys Phe Val Arg
 290 295 300
 ctg cgc aac aag tcc aat gag gac cag tcc atg ggc aat tgg cag atc 960
 Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu Asp Gln Ser Met Gly Asn Trp Gln Ile
 305 310 315 320
 aag cgc cag aat gga gat gat ccc ttg ctg act tac cgg ttc cca cca 1008
 Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp Pro Leu Leu Thr Tyr Arg Phe Pro Pro
 325 330 335
 aag ttc acc ctg aag gct ggg cag gtg gtg acg atc tgg gct gca gga 1056
 Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly Gln Val Val Thr Ile Trp Ala Ala Gly
 340 345 350
 gct ggg gcc acc cac agc ccc cct acc gac ctg gtg tgg aag gca cag 1104
 Ala Gly Ala Thr His Ser Pro Pro Thr Asp Leu Val Trp Lys Ala Gln
 355 360 365
 aac acc tgg ggc tgc ggg aac agc ctg cgt acg gct ctc atc aac tcc 1152
 Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn Ser Leu Arg Thr Ala Leu Ile Asn Ser
 370 375 380
 act ggg gaa gaa gtg gcc atg cgc aag ctg gtg cgc tca gtg act gtg 1200

Thr Gly Glu Glu Val Ala Met Arg Lys Leu Val Arg Ser Val Thr Val
 385 390 395 400
 gtt gag gac gac gag gat gag gat gga gat gac ctg ctc cat cac cac 1248
 Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Gly Asp Asp Leu Leu His His His
 405 410 415
 cac ggc tcc cac tgc agc agc tcg ggg gac ccc gct gag tac aac ctg 1296
 His Gly Ser His Cys Ser Ser Ser Gly Asp Pro Ala Glu Tyr Asn Leu
 420 425 430
 cgc tcg cgc acc gtg ctg tgc ggg acc tgc ggg cag cct gcc gac aag 1344
 Arg Ser Arg Thr Val Leu Cys Gly Thr Cys Gly Gln Pro Ala Asp Lys
 435 440 445
 gca tct gcc agc ggc tca gga gcc cag gtg ggc gga ccc atc tcc tct 1392
 Ala Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ala Gln Val Gly Gly Pro Ile Ser Ser
 450 455 460
 ggc tct tct gcc tcc agt gtc acg gtc act cgc agc tac cgc agt gtg 1440
 Gly Ser Ser Ala Ser Ser Val Thr Val Thr Arg Ser Tyr Arg Ser Val
 465 470 475 480
 ggg ggc agt ggg ggt ggc agc ttc ggg gac aat ctg gtc acc cgc tcc 1488
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Phe Gly Asp Asn Leu Val Thr Arg Ser
 485 490 495
 tac ctc ctg ggc aac tcc agc ccc cga acc cag agc ccc cag aac tgc 1536
 Tyr Leu Leu Gly Asn Ser Ser Pro Arg Thr Gln Ser Pro Gln Asn Cys
 500 505 510
 agc atc atg taatctggga cctgccaggc aggggtgggg gtggaggett 1585
 Ser Ile Met
 515

cctgcgtcct cctcacctca tgcacacccc ctgccttgcg cgtcatggga gggggcttga 1645
 agccaaagaa aaataaccct ttggtttttt tcttctgtat tttttttct aagagaagtt 1705
 attttctaca gttgttttat actgaaggaa aaacacaagc aaaaaaaaaa aaaaagcatc 1765
 tatctcatct atctcaatcc taattttccc tcccttccct tcccttgcct ccaggaaact 1825
 ccacatctgc cttaaaacca aagagggcct cctctagaag ccaagggaaa ggggtgcttt 1885
 tatagagget agcttctgct ttcttgcctt ggctgctgcc ccaccccggt gacctgtga 1945
 catggtgcct gagaggcagg catagagget tctccgccag cctcctcttg acggcaggct 2005
 cactgccagg ccagcctccg agagggagag agagagagag aggacagctt gagccgggcc 2065
 cctggcttgg cctgcttga ttccactaca cctggctgag gtctctctgc ctgccccgc 2125
 cccagtcctc accttgcct ccagcccggt ggtgagtcct ttctcccagg taccagctgc 2185
 gcttgccttt ctgtatttta tttagacaag agatgggaat gaggtgggag gtggaagaag 2245
 ggagaagaaa ggtgagttg agctgccttc cctagcttta gacctgggt gggctctgtg 2305
 cagtcactgg aggttgaagc caagtgggtt gctgggagga gggagaggga ggtcactgga 2365
 aaggggagag cctgctgcac ccacctgga ggaggaaggc aagaggggtt ggaggggtgt 2425
 ggcagttggt ttggcaaac gcttaaagag ccttgcctc cccattccc atctgcacc 2485
 cttctctct ccccaaatca atacactagt tgtttct 2522

<210> 40

<211> 515

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Thr Ala Leu Ser Glu Lys Arg Thr Leu Glu Gly Glu Leu His Asp Leu

1

5

10

15

Arg Gly Gln Val Ala Lys Leu Glu Ala Ala Leu Gly Glu Ala Lys Lys

20

25

30

Gln Leu Gln Asp Glu Met Leu Arg Arg Val Asp Ala Glu Asn Arg Leu

35	40	45	
Gln Thr Met Lys Glu Glu Leu Asp Phe Gln Lys Asn Ile Tyr Ser Glu			
50	55	60	
Glu Leu Arg Glu Thr Lys Arg Arg His Glu Thr Arg Leu Val Glu Ile			
65	70	75	80
Asp Asn Gly Lys Gln Arg Glu Phe Glu Ser Arg Leu Ala Asp Ala Leu			
	85	90	95
Gln Glu Leu Arg Ala Gln His Glu Asp Gln Val Glu Gln Tyr Lys Lys			
100	105	110	
Glu Leu Glu Lys Thr Tyr Ser Ala Lys Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ser			
115	120	125	
Ala Glu Arg Asn Ser Asn Leu Val Gly Ala Ala His Glu Glu Leu Gln			
130	135	140	
Gln Ser Arg Ile Arg Ile Asp Ser Leu Ser Ala Gln Leu Ser Gln Leu			
145	150	155	160
Gln Lys Gln Leu Ala Ala Lys Glu Ala Lys Leu Arg Asp Leu Glu Asp			
	165	170	175
Ser Leu Ala Arg Glu Arg Asp Thr Ser Arg Arg Leu Leu Ala Glu Lys			
180	185	190	
Glu Arg Glu Met Ala Glu Met Arg Ala Arg Met Gln Gln Gln Leu Asp			
195	200	205	
Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asp Ile Lys Leu Ala Leu Asp Met Glu Ile			
210	215	220	
His Ala Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Glu Arg Leu Arg Leu			
225	230	235	240
Ser Pro Ser Pro Thr Ser Gln Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ser Ser His			
	245	250	255

Ser Ser Gln Thr Gln Gly Gly Gly Ser Val Thr Lys Lys Arg Lys Leu
 260 265 270
 Glu Ser Thr Glu Ser Arg Ser Ser Phe Ser Gln His Ala Arg Thr Ser
 275 280 285
 Gly Arg Val Ala Val Glu Glu Val Asp Glu Glu Gly Lys Phe Val Arg
 290 295 300
 Leu Arg Asn Lys Ser Asn Glu Asp Gln Ser Met Gly Asn Trp Gln Ile
 305 310 315 320
 Lys Arg Gln Asn Gly Asp Asp Pro Leu Leu Thr Tyr Arg Phe Pro Pro
 325 330 335
 Lys Phe Thr Leu Lys Ala Gly Gln Val Val Thr Ile Trp Ala Ala Gly
 340 345 350
 Ala Gly Ala Thr His Ser Pro Pro Thr Asp Leu Val Trp Lys Ala Gln
 355 360 365
 Asn Thr Trp Gly Cys Gly Asn Ser Leu Arg Thr Ala Leu Ile Asn Ser
 370 375 380
 Thr Gly Glu Glu Val Ala Met Arg Lys Leu Val Arg Ser Val Thr Val
 385 390 395 400
 Val Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Gly Asp Asp Leu Leu His His His
 405 410 415
 His Gly Ser His Cys Ser Ser Ser Gly Asp Pro Ala Glu Tyr Asn Leu
 420 425 430
 Arg Ser Arg Thr Val Leu Cys Gly Thr Cys Gly Gln Pro Ala Asp Lys
 435 440 445
 Ala Ser Ala Ser Gly Ser Gly Ala Gln Val Gly Gly Pro Ile Ser Ser
 450 455 460

Gly Ser Ser Ala Ser Ser Val Thr Val Thr Arg Ser Tyr Arg Ser Val

465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Phe Gly Asp Asn Leu Val Thr Arg Ser

485 490 495

Tyr Leu Leu Gly Asn Ser Ser Pro Arg Thr Gln Ser Pro Gln Asn Cys

500 505 510

Ser Ile Met

515

<210> 41

<211> 3474

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (78).. (2813)

<400> 41

gcgcgccggc ggctcgggca gaggggcggg agctgaggcg ggagcggaca ggctggtggg 60

cgagcgagag gcgcgga atg gtg gac tac cac gcg gcg aac cag tcg tac 110

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr

1 5 10

cag tac ggc ccc agc agc gcg gca atg gct tgg cgg cgg ggg agc atg 158

Gln Tyr Gly Pro Ser Ser Ala Ala Met Ala Trp Arg Arg Gly Ser Met

15 20 25

ggc gac tac atg gcc cag gag gac gac tgg gac cgg gac ctg ctg ctg 206

Gly Asp Tyr Met Ala Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu

30 35 40

gac ccg gcc tgg gag aag cag cag cgc aag acc ttc acg gca tgg agc 254
 Asp Pro Ala Trp Glu Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Ser
 45 50 55
 aac tcc cac ctg cgg aag gca ggc aca cag atc gag aac att gat gag 302
 Asn Ser His Leu Arg Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu
 60 65 70 75
 gac ttc cga gac ggg ctc aag ctc atg ctg ctc ctg gag gtc ata tca 350
 Asp Phe Arg Asp Gly Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser
 80 85 90
 ggg gag cgg tta cct aag ccg gag cgg ggg aag atg aga gtg cac aaa 398
 Gly Glu Arg Leu Pro Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys
 95 100 105
 atc aac aat gtg aac aaa gcg ctg gac ttt att gcc agc aaa ggg atc 446
 Ile Asn Asn Val Asn Lys Ala Leu Asp Phe Ile Ala Ser Lys Gly Ile
 110 115 120
 aag ctg gac ttc cat cgg gca gaa gag att gtg gac ggc aac gca aag 494
 Lys Leu Asp Phe His Arg Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys
 125 130 135
 atg acc ctg gga atg atc tgg acc atc atc ctt agg ttc gcc atc cag 542
 Met Thr Leu Gly Met Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln
 140 145 150 155
 gac atc tcc gtg gaa gag acc tcg gcc aag gaa ggg ctc ctt ctc tgg 590
 Asp Ile Ser Val Glu Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp
 160 165 170
 tgc cag aga aag aca gcc cca tat aag aac gtc aat gtg cag aac ttc 638
 Cys Gln Arg Lys Thr Ala Pro Tyr Lys Asn Val Asn Val Gln Asn Phe
 175 180 185

cac atc agc tgg aag gat ggt ctt gcc ttc aat gcc ctg atc cac cgg 686
 His Ile Ser Trp Lys Asp Gly Leu Ala Phe Asn Ala Leu Ile His Arg
 190 195 200
 cac aga cca gag ctg att gag tat gac aag ctg agg aag gac gac cct 734
 His Arg Pro Glu Leu Ile Glu Tyr Asp Lys Leu Arg Lys Asp Asp Pro
 205 210 215
 gtc acc aac ctg aac aat gcc ttc gaa gtg gct gag aaa tac ctc gac 782
 Val Thr Asn Leu Asn Asn Ala Phe Glu Val Ala Glu Lys Tyr Leu Asp
 220 225 230 235
 atc ccc aag atg ctg gat gca gag gac atc gtg aac acg gcc cgg ccc 830
 Ile Pro Lys Met Leu Asp Ala Glu Asp Ile Val Asn Thr Ala Arg Pro
 240 245 250
 gac gag aag gcc ala atg acc tat gtg tcc agc ttc tac cat gcc ttt 878
 Asp Glu Lys Ala Ile Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe
 255 260 265
 tca gga gcg cag aag gct gaa act gaa act gcc gcc aac cgg atc tgt 926
 Ser Gly Ala Gln Lys Ala Glu Thr Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys
 270 275 280
 aag gtg ctg gct gtc aac caa gag aac tgc agc acc tgc atg gag gac 974
 Lys Val Leu Ala Val Asn Gln Glu Asn Cys Ser Thr Ser Met Glu Asp
 285 290 295
 tac gag aag ctg gcc agc gac ctc ctg gag tgg atc cgg cgc acc atc 1022
 Tyr Glu Lys Leu Ala Ser Asp Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile
 300 305 310 315
 ccc tgg ctg gag gac cgt gtg ccc caa aag act atc cag gag atg cag 1070
 Pro Trp Leu Glu Asp Arg Val Pro Gln Lys Thr Ile Gln Glu Met Gln

320	325	330	
cag aag ctg gag gac ttc cgc gac tac cgg cgt gtg cac aag ccg ccc			1118
Gln Lys Leu Glu Asp Phe Arg Asp Tyr Arg Arg Val His Lys Pro Pro			
335	340	345	
aag gtg cag gag aag tgc cag ctg gag atc aac ttc aac agc gtg cag			1166
Lys Val Gln Glu Lys Cys Gln Leu Glu Ile Asn Phe Asn Ser Val Gln			
350	355	360	
acc aag ctg cgc ctc agc aac cgg ccc gcc ttc atg ccc tcc gag ggc			1214
Thr Lys Leu Arg Leu Ser Asn Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly			
365	370	375	
aag atg gtc tgc gac atc aac aat ggc tgg cag cac ttg gag cag gct			1262
Lys Met Val Ser Asp Ile Asn Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala			
380	385	390	395
gag aag ggc tac gag gag tgg ctg ctg aat gag att cgc agg ctg gag			1310
Glu Lys Gly Tyr Glu Glu Trp Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu			
400	405	410	
cgg ctc gac cac ctg gca gag aag ttc cgg cag aaa gcc tcc atc cac			1358
Arg Leu Asp His Leu Ala Glu Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His			
415	420	425	
gag gcc tgg act gac ggg aag gaa gcc atg ctg aag cac cgg gac tac			1406
Glu Ala Trp Thr Asp Gly Lys Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr			
430	435	440	
gag acg gcc aca cta tgc gac atc aaa gcc ctc att cgc aag cac gag			1454
Glu Thr Ala Thr Leu Ser Asp Ile Lys Ala Leu Ile Arg Lys His Glu			
445	450	455	
gcc ttc gag agc gac ctg gct gcg cac cag gac cgc gtg gag cag atc			1502
Ala Phe Glu Ser Asp Leu Ala Ala His Gln Asp Arg Val Glu Gln Ile			

460	465	470	475	
gcc gcc tcc gcc cag gag ctc aac gag ctg gat tac tac gac tcc cac				1550
Ala Ala Ser Ala Gln Glu Leu Asn Glu Leu Asp Tyr Tyr Asp Ser His				
	480	485	490	
aat gtc aac acc cgg tgc cag aag atc tgt gac cag tgg gac gcc ctc				1598
Asn Val Asn Thr Arg Cys Gln Lys Ile Cys Asp Gln Trp Asp Ala Leu				
	495	500	505	
ggc tct ctg aca cat agt cgc agg gaa gcc ctg gag aaa aca gag aag				1646
Gly Ser Leu Thr His Ser Arg Arg Glu Ala Leu Glu Lys Thr Glu Lys				
	510	515	520	
cag ctg gag gcc atc atc gac cag ctg cac ctg gaa tac gcc aag ccc				1694
Gln Leu Glu Ala Ile Ile Asp Gln Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Pro				
	525	530	535	
gcg gcc ccc ttc aac aac tgg atg gag agc gcc atg gag gac ctc cag				1742
Ala Ala Pro Phe Asn Asn Trp Met Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln				
540	545	550	555	
gac atg ttc atc gtc cat acc atc gag gag att gag ggc ctg atc tca				1790
Asp Met Phe Ile Val His Thr Ile Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser				
	560	565	570	
gcc cat gac cag ttc aag tcc acc ctg ccg gac gcc gat agg gag cgc				1838
Ala His Asp Gln Phe Lys Ser Thr Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg				
	575	580	585	
gag gcc atc ctg cat cca caa gga ggc cag agg atc gct gag agc aac				1886
Glu Ala Ile Leu His Pro Gln Gly Gly Gln Arg Ile Ala Glu Ser Asn				
	590	595	600	
cac atc aag ctg tcg ggc agc aac ccc tac acc acc gtc acc ccg caa				1934

His Ile Lys Leu Ser Gly Ser Asn Pro Tyr Thr Thr Val Thr Pro Gln

605

610

615

atc atc aac tcc aag tgg gag aag gtg cag cag ctg gtg cca aaa cgg 1982

Ile Ile Asn Ser Lys Trp Glu Lys Val Gln Gln Leu Val Pro Lys Arg

620

625

630

635

gac cat gcc ctc ctg gag gag cag agc aag cag cag cag tcc aac gag 2030

Asp His Ala Leu Leu Glu Glu Gln Ser Lys Gln Gln Gln Ser Asn Glu

640

645

650

cac ctg cgc cgc cag ttc gcc agc cag gcc aat gtt gtg ggg ccc tgg 2078

His Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser Gln Ala Asn Val Val Gly Pro Trp

655

660

665

atc cag acc aag atg gag gag atc gcg atc tcc att gag atg aac ggg 2126

Ile Gln Thr Lys Met Glu Glu Ile Ala Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly

670

675

680

acc ctg gag gac cag ctg agc cac ctg aag cag tat gaa cgc agc atc 2174

Thr Leu Glu Asp Gln Leu Ser His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile

685

690

695

gtg gac tac aag ccc aac ctg gac ctg ctg gag cag cag cac cag ctc 2222

Val Asp Tyr Lys Pro Asn Leu Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu

700

705

710

715

atc cag gag gcc ctc atc ttc gac aac aag cac acc aac tat acc atg 2270

Ile Gln Glu Ala Leu Ile Phe Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met

720

725

730

gag cac atc cgc gtg ggc tgg gag cag ctg ctc acc acc att gcc cgc 2318

Glu His Ile Arg Val Gly Trp Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg

735

740

745

acc atc aac gag gtg gag aac cag atc ctt acc cgc gac gcc aag ggc 2366

Thr Ile Asn Glu Val Glu Asn Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly
 750 755 760
 atc agc cag gag cag atg cag gag ttc cgg gcg tcc ttc aac cac ttc 2414
 Ile Ser Gln Glu Gln Met Gln Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe
 765 770 775
 gac aag gat cat ggc ggg gcg ctg ggg cga gga gtt caa ggc ctg cct 2462
 Asp Lys Asp His Gly Gly Ala Leu Gly Arg Gly Val Gln Gly Leu Pro
 780 785 790 795
 cat cag cct ggg cta cga cgt gga gaa cga ccg gca ggt gag gcc gag 2510
 His Gln Pro Gly Leu Arg Arg Gly Glu Arg Pro Ala Gly Glu Ala Glu
 800 805 810
 ttc aac cgc atc atg agc ctg gtc gac ccc aac cat agc ggc ctt gtt 2558
 Phe Asn Arg Ile Met Ser Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val
 815 820 825
 acc ttc caa gcc ttc atc gac ttc atg tcg cgg gag acc acc gac acc 2606
 Thr Phe Gln Ala Phe Ile Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr
 830 835 840
 gac acg gct gac cag gta atc act tcc ttc aag gtc cta gca ggg gac 2654
 Asp Thr Ala Asp Gln Val Ile Thr Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp
 845 850 855
 aag aac ttc atc aca gct gag gag ctg cgg aga gag ctg ccc ccc gac 2702
 Lys Asn Phe Ile Thr Ala Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp
 860 865 870 875
 cag gcc gag tac tgc atc gcc cgc atg gcg cca tac cag ggc cct gac 2750
 Gln Ala Glu Tyr Cys Ile Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp
 880 885 890

ggc glg cgc ggt gcc ctc gac tac aag tcc ttc tcc acg gcc ttg tat 2798

Gly Val Arg Gly Ala Leu Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr

895

900

905

ggc gag agc gac ctg tgaggcccca gagacctgac ccaacacccc cgacgcctcc 2853

Gly Glu Ser Asp Leu

910

aggagcctgg cagccccaca gtcccatccc tccactctgt atctatgcaa agcactctct 2913

ctgcagctct cggggctgggt gggctgggcag ggaggggctg gggcaggctc tctccctct 2973

ctctttgttg gttggccagg aggttccccc gaccaggttg gggagacttg gggccagcgc 3033

ttctggctct gtaaatatgt atgatgtgt gtgctttttt aaccaaggag gggccagtgg 3093

attccacag cacaaccggt ccttccatg ccttgggatg cctcaccaca cccaggtctc 3153

ttcccttgc tgcaggctcc ttcaaggcct ccccaatcca ggccaaagcc ccatgtgcct 3213

tgccaggga actgccctgg ccatgcgagg ggccagcaga gggcgccacc acctgacggc 3273

tgggacccac ccagccctc tccctctct gctccagact cacttgccat tgccaggaga 3333

tggccccaac aagcaccctg ctttgcagc agaggagctg agttggcaga ccgggcccc 3393

ctgaaccgca cccatccca ccagccccgg ccttgccttg tctggcctca cgtgtctcag 3453

attttctaa aaccaaaaaa a 3474

<210> 42

<211> 912

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr Gln Tyr Gly Pro Ser

1

5

10

15

Ser Ala Ala Met Ala Trp Arg Arg Gly Ser Met Gly Asp Tyr Met Ala

20

25

30

Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu Asp Pro Ala Trp Glu
 35 40 45
 Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Ser Asn Ser His Leu Arg
 50 55 60
 Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu Asp Phe Arg Asp Gly
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser Gly Glu Arg Leu Pro
 85 90 95
 Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys Ile Asn Asn Val Asn
 100 105 110
 Lys Ala Leu Asp Phe Ile Ala Ser Lys Gly Ile Lys Leu Asp Phe His
 115 120 125
 Arg Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys Met Thr Leu Gly Met
 130 135 140
 Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln Asp Ile Ser Val Glu
 145 150 155 160
 Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp Cys Gln Arg Lys Thr
 165 170 175
 Ala Pro Tyr Lys Asn Val Asn Val Gln Asn Phe His Ile Ser Trp Lys
 180 185 190
 Asp Gly Leu Ala Phe Asn Ala Leu Ile His Arg His Arg Pro Glu Leu
 195 200 205
 Ile Glu Tyr Asp Lys Leu Arg Lys Asp Asp Pro Val Thr Asn Leu Asn
 210 215 220
 Asn Ala Phe Glu Val Ala Glu Lys Tyr Leu Asp Ile Pro Lys Met Leu
 225 230 235 240
 Asp Ala Glu Asp Ile Val Asn Thr Ala Arg Pro Asp Glu Lys Ala Ile

	245	250	255
Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe Ser Gly Ala Gln Lys			
	260	265	270
Ala Glu Thr Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys Lys Val Leu Ala Val			
	275	280	285
Asn Gln Glu Asn Cys Ser Thr Ser Met Glu Asp Tyr Glu Lys Leu Ala			
	290	295	300
Ser Asp Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile Pro Trp Leu Glu Asp			
305	310	315	320
Arg Val Pro Gln Lys Thr Ile Gln Glu Met Gln Gln Lys Leu Glu Asp			
	325	330	335
Phe Arg Asp Tyr Arg Arg Val His Lys Pro Pro Lys Val Gln Glu Lys			
	340	345	350
Cys Gln Leu Glu Ile Asn Phe Asn Ser Val Gln Thr Lys Leu Arg Leu			
	355	360	365
Ser Asn Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly Lys Met Val Ser Asp			
	370	375	380
Ile Asn Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala Glu Lys Gly Tyr Glu			
385	390	395	400
Glu Trp Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu Arg Leu Asp His Leu			
	405	410	415
Ala Glu Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His Glu Ala Trp Thr Asp			
	420	425	430
Gly Lys Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr Glu Thr Ala Thr Leu			
	435	440	445
Ser Asp Ile Lys Ala Leu Ile Arg Lys His Glu Ala Phe Glu Ser Asp			

450 455 460
 Leu Ala Ala His Gln Asp Arg Val Glu Gln Ile Ala Ala Ser Ala Gln
 465 470 475 480
 Glu Leu Asn Glu Leu Asp Tyr Tyr Asp Ser His Asn Val Asn Thr Arg
 485 490 495
 Cys Gln Lys Ile Cys Asp Gln Trp Asp Ala Leu Gly Ser Leu Thr His
 500 505 510
 Ser Arg Arg Glu Ala Leu Glu Lys Thr Glu Lys Gln Leu Glu Ala Ile
 515 520 525
 Ile Asp Gln Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Pro Ala Ala Pro Phe Asn
 530 535 540
 Asn Trp Met Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln Asp Met Phe Ile Val
 545 550 555 560
 His Thr Ile Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser Ala His Asp Gln Phe
 565 570 575
 Lys Ser Thr Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg Glu Ala Ile Leu His
 580 585 590
 Pro Gln Gly Gly Gln Arg Ile Ala Glu Ser Asn His Ile Lys Leu Ser
 595 600 605
 Gly Ser Asn Pro Tyr Thr Thr Val Thr Pro Gln Ile Ile Asn Ser Lys
 610 615 620
 Trp Glu Lys Val Gln Gln Leu Val Pro Lys Arg Asp His Ala Leu Leu
 625 630 635 640
 Glu Glu Gln Ser Lys Gln Gln Gln Ser Asn Glu His Leu Arg Arg Gln
 645 650 655
 Phe Ala Ser Gln Ala Asn Val Val Gly Pro Trp Ile Gln Thr Lys Met
 660 665 670

Glu Glu Ile Ala Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly Thr Leu Glu Asp Gln
 675 680 685
 Leu Ser His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile Val Asp Tyr Lys Pro
 690 695 700
 Asn Leu Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu Ile Gln Glu Ala Leu
 705 710 715 720
 Ile Phe Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met Glu His Ile Arg Val
 725 730 735
 Gly Trp Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg Thr Ile Asn Glu Val
 740 745 750
 Glu Asn Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly Ile Ser Gln Glu Gln
 755 760 765
 Met Gln Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe Asp Lys Asp His Gly
 770 775 780
 Gly Ala Leu Gly Arg Gly Val Gln Gly Leu Pro His Gln Pro Gly Leu
 785 790 795 800
 Arg Arg Gly Glu Arg Pro Ala Gly Glu Ala Glu Phe Asn Arg Ile Met
 805 810 815
 Ser Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val Thr Phe Gln Ala Phe
 820 825 830
 Ile Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr Asp Thr Ala Asp Gln
 835 840 845
 Val Ile Thr Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp Lys Asn Phe Ile Thr
 850 855 860
 Ala Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp Gln Ala Glu Tyr Cys
 865 870 875 880

Ile Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp Gly Val Arg Gly Ala

885

890

895

Leu Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr Gly Glu Ser Asp Leu

900

905

910

<210> 43

<211> 8971

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (110).. (8224)

<400> 43

agcccaaacc gcggccctag ccccgccgc accccagcc cgcgccagca tgatgaacaa 60
cagcggtac tcagacgcg gcctggcct gggcgatgag acagacgag atg cgc tcc 118

Met Pro Ser

1

acg gag aag gac ctg gcg gag gac gcg cgc tgg aag aag atc cag cag 166

Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys Ile Gln Gln

5

10

15

aac aca ttc acg cgc tgg tgc aat gag cac ctc aag tgc gtg ggc aag 214

Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys Val Gly Lys

20

25

30

35

cgc ctg acc gac ctg cag cgc gac ctc agc gac ggg ctc cgg ctc atc 262

Arg Leu Thr Asp Leu Gln Arg Asp Leu Ser Asp Gly Leu Arg Leu Ile

40

45

50

gcg ctg ctc gag gtg ctc agc cag aag cgc atg tac cgc aag ttc cat 310

Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg Lys Phe His
55 60 65
ccg cgc ccc aac ttc cgc caa atg aag ctg gag aac gtg tcc gtg gcc 358
Pro Arg Pro Asn Phe Arg Gln Met Lys Leu Glu Asn Val Ser Val Ala
70 75 80
ctc gag ttc ctc gag cgc gag cac atc aag ctc gtg tcc ata gac agc 406
Leu Glu Phe Leu Glu Arg Glu His Ile Lys Leu Val Ser Ile Asp Ser
85 90 95
aag gcc atc gtg gat ggg aac ctg aag ctg atc ctg ggc ctg atc tgg 454
Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly Leu Ile Trp
100 105 110 115
acg ctg atc ctg cac tac tcc atc tcc atg ccc atg tgg gag gat gaa 502
Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp Glu Asp Glu
120 125 130
gat gat gag gat gcc cgc aaa cag acg ccc aag cag cgg ctg ctt ggc 550
Asp Asp Glu Asp Ala Arg Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg Leu Leu Gly
135 140 145
tgg atc cag aac aag gtg ccc cag ctg ccc atc acc aac ttc aac cgt 598
Trp Ile Gln Asn Lys Val Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn Phe Asn Arg
150 155 160
gac tgg cag gac ggc aaa gct ctg ggc gcc ctg gtg gac aac tgc gcc 646
Asp Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp Asn Cys Ala
165 170 175
ccc ggt ctc tgc ccc gac tgg gag gcc tgg gat ccc aac cag ccc gtg 694
Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ala Trp Asp Pro Asn Gln Pro Val
180 185 190 195
gag aac tcc cgg gag gcc atg cag cag gcc gac gac tgg ctt ggg gtg 742

Glu Asn Ser Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp Leu Gly Val
 200 205 210
 ccc cag gtc att gcc cct gag gag att gtg gac ccc aac gtg gat gag 790
 Pro Gln Val Ile Ala Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn Val Asp Glu
 215 220 225
 cat tct gtt atg acc tac ctg tcc cag ttc ccc aag gcc aag ctc aaa 838
 His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala Lys Leu Lys
 230 235 240
 cct ggt gcc cct gtt cga tcc aag cag ctg aac ccc aag aaa gcc atc 886
 Pro Gly Ala Pro Val Arg Ser Lys Gln Leu Asn Pro Lys Lys Ala Ile
 245 250 255
 gcc tat ggg cct ggc atc gag cca cag ggc aac acc gtg ctg cag cct 934
 Ala Tyr Gly Pro Gly Ile Glu Pro Gln Gly Asn Thr Val Leu Gln Pro
 260 265 270 275
 gcc cac ttc acc gtg cag acg gtg gac gcg ggc gtg ggc gag gtg ctg 982
 Ala His Phe Thr Val Gln Thr Val Asp Ala Gly Val Gly Glu Val Leu
 280 285 290
 gtc tac atc gag gac cct gaa ggc cac acc gag gag gct aag gtg gtt 1030
 Val Tyr Ile Glu Asp Pro Glu Gly His Thr Glu Glu Ala Lys Val Val
 295 300 305
 ccc aac aat gac aag gat cgc acc tat gct gtc tcc tat gtg ccc aag 1078
 Pro Asn Asn Asp Lys Asp Arg Thr Tyr Ala Val Ser Tyr Val Pro Lys
 310 315 320
 gtc gct ggg tta cac aag gtg acc glg ctc ttt gct ggc cag aac att 1126
 Val Ala Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly Gln Asn Ile
 325 330 335

gaa cgc agt ccc ttt gag gtg aac gtg ggc atg gcc ctg gga gat gcc 1174
 Glu Arg Ser Pro Phe Glu Val Asn Val Gly Met Ala Leu Gly Asp Ala
 340 345 350 355
 aac aag gtg lea gcc cgt ggc cct ggc ctg gaa cct gtg ggc aat gtg 1222
 Asn Lys Val Ser Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Pro Val Gly Asn Val
 360 365 370
 gcc aac aaa ccc acc tac ttt gac atc tac act gcg ggg gcc ggc act 1270
 Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly Ala Gly Thr
 375 380 385
 ggc gat gtt gct gtg gtg atc gtg gac cca cag ggc cgg cgg gac aca 1318
 Gly Asp Val Ala Val Val Ile Val Asp Pro Gln Gly Arg Arg Asp Thr
 390 395 400
 gtg gag gtg gcc ctg gag gac aag ggt gac agc acg ttc cgc tgc aca 1366
 Val Glu Val Ala Leu Glu Asp Lys Gly Asp Ser Thr Phe Arg Cys Thr
 405 410 415
 tac aga cct gcc atg gag ggg cca cat acc gtg cat gtg gcc ttt gcg 1414
 Tyr Arg Pro Ala Met Glu Gly Pro His Thr Val His Val Ala Phe Ala
 420 425 430 435
 ggt gcc ccc atc acc cgc agt ccc ttc cct gtc cat gtg teg gaa gcc 1462
 Gly Ala Pro Ile Thr Arg Ser Pro Phe Pro Val His Val Ser Glu Ala
 440 445 450
 tgt aac ccc aac gcc tgc cgc gcc tct ggg cga ggc ctg cag ccc aag 1510
 Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu Gln Pro Lys
 455 460 465
 ggt gtt cgc gtg aaa gag gtg gct gac ttc aag gtg ttt acc aag ggt 1558
 Gly Val Arg Val Lys Glu Val Ala Asp Phe Lys Val Phe Thr Lys Gly
 470 475 480

gcc ggc agc ggg gag ctc aag gtc acg gtc aag ggg cca aag ggc aca 1606
 Ala Gly Ser Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro Lys Gly Thr
 485 490 495
 gag gag cca gtg aag gtg cgg gag gct ggg gal ggt gtg ttc gag tgc 1654
 Glu Glu Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Gly Asp Gly Val Phe Glu Cys
 500 505 510 515
 gag tac tac ccg gtg gtg cct ggg aag tat gtg gtg acc atc acg tgg 1702
 Glu Tyr Tyr Pro Val Val Pro Gly Lys Tyr Val Val Thr Ile Thr Trp
 520 525 530
 ggc ggc tac gcc atc cct cgc agc ccc ttt gag gta cag gtg agc cca 1750
 Gly Gly Tyr Ala Ile Pro Arg Ser Pro Phe Glu Val Gln Val Ser Pro
 535 540 545
 gag gca gga gtg caa aag gtc cgg gcc tgg ggt cct ggt ttg gag act 1798
 Glu Ala Gly Val Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly Leu Glu Thr
 550 555 560
 ggc cag gtg ggc aag tca gcc gat ttt gtg gtg gaa gcc att ggc acc 1846
 Gly Gln Val Gly Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala Ile Gly Thr
 565 570 575
 gag gtg ggg aca ctc ggc ttc tcc atc gag ggg ccc tca caa gcc aag 1894
 Glu Val Gly Thr Leu Gly Phe Ser Ile Glu Gly Pro Ser Gln Ala Lys
 580 585 590 595
 atc gaa tgt gac gat aag ggg gat ggc tcc tgc gat gtg cgg tac tgg 1942
 Ile Glu Cys Asp Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val Arg Tyr Trp
 600 605 610
 ccc acg gag cct ggg gag tac gct gtg cac gtc atc tgt gac gat gag 1990
 Pro Thr Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Val Ile Cys Asp Asp Glu

615	620	625	
gac atc cga gac tca ccc ttc att gcc cac atc ctg ccc gcc cca cct			2038
Asp Ile Arg Asp Ser Pro Phe Ile Ala His Ile Leu Pro Ala Pro Pro			
630	635	640	
gac tgc ttc cca gat aag gtg aag gcc ttt ggg cct ggc ctg gag cct			2086
Asp Cys Phe Pro Asp Lys Val Lys Ala Phe Gly Pro Gly Leu Glu Pro			
645	650	655	
acc ggc tgc atc gtg gac aag ccc gct gag ttc acc att gat gct cgt			2134
Thr Gly Cys Ile Val Asp Lys Pro Ala Glu Phe Thr Ile Asp Ala Arg			
660	665	670	675
gca gct ggc aag gga gac ctg aag ctc tat gcc cag gac gcc gac ggc			2182
Ala Ala Gly Lys Gly Asp Leu Lys Leu Tyr Ala Gln Asp Ala Asp Gly			
680	685	690	
tgt ccc atc gac atc aag gtg atc ccc aac ggc aac ggc acc ttc cgc			2230
Cys Pro Ile Asp Ile Lys Val Ile Pro Asn Gly Asn Gly Thr Phe Arg			
695	700	705	
tgc tcc tac gtg ccc acc aag ccc att aag cac acc atc atc atc tcc			2278
Cys Ser Tyr Val Pro Thr Lys Pro Ile Lys His Thr Ile Ile Ile Ser			
710	715	720	
tgg gga ggc gta aac gtg ccc aag agc ccc ttc cgg gtg aac gtg ggc			2326
Trp Gly Gly Val Asn Val Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val Asn Val Gly			
725	730	735	
gag ggc agc cac ccc gag cgg gta aag gtg tac ggc ccc gga gtg gag			2374
Glu Gly Ser His Pro Glu Arg Val Lys Val Tyr Gly Pro Gly Val Glu			
740	745	750	755
aag aca ggc ctc aag gcc aat gag ccc acc tac ttc acg gtg gac tgc			2422
Lys Thr Gly Leu Lys Ala Asn Glu Pro Thr Tyr Phe Thr Val Asp Cys			

760	765	770	
agc gag gcg ggg caa ggc gac gtg agc atc ggc atc aag tgc gcc cca			2470
Ser Glu Ala Gly Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys Cys Ala Pro			
775	780	785	
ggc gtg gtg ggc cct gca gag gct gac att gac ttc gac atc atc aag			2518
Gly Val Val Gly Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp Ile Ile Lys			
790	795	800	
aat gac aac gac acc ttc acc gtc aag tac acg cca cca ggg gcg ggc			2566
Asn Asp Asn Asp Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Pro Gly Ala Gly			
805	810	815	
cgc tac acc atc atg gtg ctg ttt gcc aac cag gag atc ccc gcc agc			2614
Arg Tyr Thr Ile Met Val Leu Phe Ala Asn Gln Glu Ile Pro Ala Ser			
820	825	830	835
ccc ttc cac atc aag gtg gac cca tcc cac gat gcc agc aaa gtc aag			2662
Pro Phe His Ile Lys Val Asp Pro Ser His Asp Ala Ser Lys Val Lys			
840	845	850	
gcc gag ggc cct ggg ctg aat cgc aca ggt gtg gaa gtc ggg aag ccc			2710
Ala Glu Gly Pro Gly Leu Asn Arg Thr Gly Val Glu Val Gly Lys Pro			
855	860	865	
acc cac ttc acg gtg ctg acc aag gga gcc ggc aag gcc aag ctg gat			2758
Thr His Phe Thr Val Leu Thr Lys Gly Ala Gly Lys Ala Lys Leu Asp			
870	875	880	
gtg cag ttt gca ggg aca gcc aag ggc gag gtt gtg cgg gac ttt gag			2806
Val Gln Phe Ala Gly Thr Ala Lys Gly Glu Val Val Arg Asp Phe Glu			
885	890	895	
atc ata gac aac cat gac tac tcc tac act gtc aag tac acc gct gtc			2854

Ile Ile Asp Asn His Asp Tyr Ser Tyr Thr Val Lys Tyr Thr Ala Val
 900 905 910 915
 cag cag ggc aac atg gca gtg aca gtg act tat ggc ggg gac cct gtc 2902
 Gln Gln Gly Asn Met Ala Val Thr Val Thr Tyr Gly Gly Asp Pro Val
 920 925 930
 ccc aag agc ccc ttt gtg gtg aat gtg gca ccc ccg ctg gac ctc agc 2950
 Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Asn Val Ala Pro Pro Leu Asp Leu Ser
 935 940 945
 aaa atc aaa gtt cag ggc ctt aat agc aag gtg gct gtg gga cag gaa 2998
 Lys Ile Lys Val Gln Gly Leu Asn Ser Lys Val Ala Val Gly Gln Glu
 950 955 960
 caa gca ttc tct gtg aac aca cga ggg gct ggc ggt cag ggc caa ctg 3046
 Gln Ala Phe Ser Val Asn Thr Arg Gly Ala Gly Gly Gln Gly Gln Leu
 965 970 975
 gat gtg cgg atg act tcg ccc tct cgc cgg ccc atc ccc tgc aag ctg 3094
 Asp Val Arg Met Thr Ser Pro Ser Arg Arg Pro Ile Pro Cys Lys Leu
 980 985 990 995
 gag cca ggc ggt gga gcg gaa gcc cag gct gtg cgc tac atg ccc ccg 3142
 Glu Pro Gly Gly Gly Ala Glu Ala Gln Ala Val Arg Tyr Met Pro Pro
 1000 1005 1010
 gag gag ggg ccc tac aag gtg gat atc acc tac gat ggt cac ccg gtg 3190
 Glu Glu Gly Pro Tyr Lys Val Asp Ile Thr Tyr Asp Gly His Pro Val
 1015 1020 1025
 cct ggc agc ccg ttt gct gtg gag ggt gtc ctg ccc cct gat ccc tcc 3238
 Pro Gly Ser Pro Phe Ala Val Glu Gly Val Leu Pro Pro Asp Pro Ser
 1030 1035 1040
 aag gtc tgt gct tat ggc ccg ggt ctc aag ggt gga ctg gta ggc acc 3286

Lys Val Cys Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Lys Gly Gly Leu Val Gly Thr

1045

1050

1055

ccc gcg cca ttc tcc atc gac acc aag ggg gct ggc aca ggt ggc ctg 3334

Pro Ala Pro Phe Ser Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu

1060

1065

1070

1075

ggg ctg acc gta gag ggc ccc tgc gag gcc aag atc gag tgc cag gac 3382

Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala Lys Ile Glu Cys Gln Asp

1080

1085

1090

aat ggt gat ggc tca tgt gct gtc agc tac ctg ccc acg gag cct ggc 3430

Asn Gly Asp Gly Ser Cys Ala Val Ser Tyr Leu Pro Thr Glu Pro Gly

1095

1100

1105

gag tac acc atc aac atc ctg ttt gct gag gcc cac atc cct ggc tgc 3478

Glu Tyr Thr Ile Asn Ile Leu Phe Ala Glu Ala His Ile Pro Gly Ser

1110

1115

1120

ccc ttc aaa gcc acc att cgg cct gtg ttt gac cgg agc aag gtg cgg 3526

Pro Phe Lys Ala Thr Ile Arg Pro Val Phe Asp Pro Ser Lys Val Arg

1125

1130

1135

gcc agt gga ccg ggc ctg gag cgc ggc aag gtc ggt gag gca gcc acc 3574

Ala Ser Gly Pro Gly Leu Glu Arg Gly Lys Val Gly Glu Ala Ala Thr

1140

1145

1150

1155

ttc act gtg gac tgc tca gag gca ggc gag gcg gag ctg acc att gag 3622

Phe Thr Val Asp Cys Ser Glu Ala Gly Glu Ala Glu Leu Thr Ile Glu

1160

1165

1170

atc ctg tgc gat gcc ggg gtc aag gcc gag gtg ctg atc cac aac aac 3670

Ile Leu Ser Asp Ala Gly Val Lys Ala Glu Val Leu Ile His Asn Asn

1175

1180

1185

gcg gat ggc acc tac cac atc acc tac agc cct gcc ttc cct ggc acc 3718
 Ala Asp Gly Thr Tyr His Ile Thr Tyr Ser Pro Ala Phe Pro Gly Thr
 1190 1195 1200
 tac acc att acc atc aag tat ggc ggg cat ccc gtg ccc aaa ttc ccc 3766
 Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly His Pro Val Pro Lys Phe Pro
 1205 1210 1215
 acc cgt gtc cat gtg cag cct gcg gtc gat acc agt ggc gtc aag gtc 3814
 Thr Arg Val His Val Gln Pro Ala Val Asp Thr Ser Gly Val Lys Val
 1220 1225 1230 1235
 tca ggg cct ggt gti gag cca cac ggt gtc ctg cgg gag gtg acc act 3862
 Ser Gly Pro Gly Val Glu Pro His Gly Val Leu Arg Glu Val Thr Thr
 1240 1245 1250
 gag ttc act gtg gat gca aga tcc cta aca gcc aca ggc ggc aac cac 3910
 Glu Phe Thr Val Asp Ala Arg Ser Leu Thr Ala Thr Gly Gly Asn His
 1255 1260 1265
 gtg acg gct cgt gtg ctc aac ccc tcg ggg gcc aag aca gac acc tat 3958
 Val Thr Ala Arg Val Leu Asn Pro Ser Gly Ala Lys Thr Asp Thr Tyr
 1270 1275 1280
 glg aca gac aat ggg gac ggc acc tac cga gtg cag tac acc gcc tac 4006
 Val Thr Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Arg Val Gln Tyr Thr Ala Tyr
 1285 1290 1295
 gag gag ggc gtg cat ctg gtg gag gtc ctg tat gat gag gtc gct gtg 4054
 Glu Glu Gly Val His Leu Val Glu Val Leu Tyr Asp Glu Val Ala Val
 1300 1305 1310 1315
 ccc aag agc ccc ttc cga gtg ggc glg acc gag ggc tgt gat ccc acc 4102
 Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val Gly Val Thr Glu Gly Cys Asp Pro Thr
 1320 1325 1330

cgc gtc cga gcc ttc ggg cca ggc ctg gag ggt ggc ttg gtc aac aag 4150
 Arg Val Arg Ala Phe Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Leu Val Asn Lys
 1335 1340 1345
 gcc aac cga ttc act gtg gag acc agg gga gcg ggc acc ggg ggc ctt 4198
 Ala Asn Arg Phe Thr Val Glu Thr Arg Gly Ala Gly Thr Gly Gly Leu
 1350 1355 1360
 ggc cta gcc atc gag ggt ccc tcg gaa gcc aag atg tcc tgc aag gac 4246
 Gly Leu Ala Ile Glu Gly Pro Ser Glu Ala Lys Met Ser Cys Lys Asp
 1365 1370 1375
 aac aag gat ggt agc tgc acc gtg gag tac atc ccc ttc act cct gga 4294
 Asn Lys Asp Gly Ser Cys Thr Val Glu Tyr Ile Pro Phe Thr Pro Gly
 1380 1385 1390 1395
 gac tat gac gtc aac atc acc ttc ggg ggg cgg ccc atc cca ggg agc 4342
 Asp Tyr Asp Val Asn Ile Thr Phe Gly Gly Arg Pro Ile Pro Gly Ser
 1400 1405 1410
 ccg ttc cgc gtg cca gtg aag gat gtg gtg gac cct ggg aag gtg aag 4390
 Pro Phe Arg Val Pro Val Lys Asp Val Val Asp Pro Gly Lys Val Lys
 1415 1420 1425
 tgc tca ggg cca ggg ctg ggg gct ggt gtc agg gcc cgg gtt cct cag 4438
 Cys Ser Gly Pro Gly Leu Gly Ala Gly Val Arg Ala Arg Val Pro Gln
 1430 1435 1440
 acc ttc aca gtg gac tgc agt caa gct ggc cgg gcg ccc ctg cag gtg 4486
 Thr Phe Thr Val Asp Cys Ser Gln Ala Gly Arg Ala Pro Leu Gln Val
 1445 1450 1455
 gct gtg ctg ggc ccc aca ggt gtg gcc gag cct gtg gag gtg cgg gac 4534
 Ala Val Leu Gly Pro Thr Gly Val Ala Glu Pro Val Glu Val Arg Asp

1460	1465	1470	1475	
aat gga gat ggc acc cac act gtc cac tac acc cca gcc act gac ggg				4582
Asn Gly Asp Gly Thr His Thr Val His Tyr Thr Pro Ala Thr Asp Gly				
1480	1485	1490		
ccc tac acg gta gcc gtc aag tat gct gac cag gag gtg cca cgc agc				4630
Pro Tyr Thr Val Ala Val Lys Tyr Ala Asp Gln Glu Val Pro Arg Ser				
1495	1500	1505		
ccc ttc aag atc aag gtc ctc cca gct cat gat gcc agc aag gtg cgg				4678
Pro Phe Lys Ile Lys Val Leu Pro Ala His Asp Ala Ser Lys Val Arg				
1510	1515	1520		
gcc agc ggg cca ggc ctc aac gcc tct ggc atc cct gcc agc ctg cct				4726
Ala Ser Gly Pro Gly Leu Asn Ala Ser Gly Ile Pro Ala Ser Leu Pro				
1525	1530	1535		
gtg gag ttc acc atc gac gca cgg gac gcg ggc gag ggg ttg ctc act				4774
Val Glu Phe Thr Ile Asp Ala Arg Asp Ala Gly Glu Gly Leu Leu Thr				
1540	1545	1550	1555	
gtc cag atc ttg ggc ccc gag ggt aag ccc aag aag gcc aac atc cgg				4822
Val Gln Ile Leu Gly Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys Ala Asn Ile Arg				
1560	1565	1570		
gac aat ggg gat ggc acg tac gct gtg tcc tac ctg ccg gac atg agt				4870
Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Ala Val Ser Tyr Leu Pro Asp Met Ser				
1575	1580	1585		
ggc cgg tac acc atc acc atc aag tat ggc ggt gat gag atc ccc tac				4918
Gly Arg Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly Asp Glu Ile Pro Tyr				
1590	1595	1600		
tcg ccc ttc cgc atc cat gct ctg ccc act ggg gat gcc agc aag tgc				4966
Ser Pro Phe Arg Ile His Ala Leu Pro Thr Gly Asp Ala Ser Lys Cys				

1605	1610	1615	
ctc gtc aca gtg tcc att gga ggc cat ggc ctg ggt gcc tgc ctg ggc	5014		
Leu Val Thr Val Ser Ile Gly Gly His Gly Leu Gly Ala Cys Leu Gly			
1620	1625	1630	1635
cct cga atc cag att ggg cag gag acg gtg atc acg gtg gat gcc aag	5062		
Pro Arg Ile Gln Ile Gly Gln Glu Thr Val Ile Thr Val Asp Ala Lys			
1640	1645	1650	
gca gcc ggt gag ggg aag gtg aca tgc acg gtg tcc acg ccg gat ggg	5110		
Ala Ala Gly Glu Gly Lys Val Thr Cys Thr Val Ser Thr Pro Asp Gly			
1655	1660	1665	
gca gag ctc gat gtg gat gtg gtt gag aac cat gac ggt acc ttt gac	5158		
Ala Glu Leu Asp Val Asp Val Val Glu Asn His Asp Gly Thr Phe Asp			
1670	1675	1680	
atc tac tac aca gcg ccc gag ccg ggc aag tac gtc atc acc atc cgc	5206		
Ile Tyr Tyr Thr Ala Pro Glu Pro Gly Lys Tyr Val Ile Thr Ile Arg			
1685	1690	1695	
ttc ggg ggt gag cac atc ccc aac agc ccc ttc cac gtg ctg gcg tgt	5254		
Phe Gly Gly Glu His Ile Pro Asn Ser Pro Phe His Val Leu Ala Cys			
1700	1705	1710	1715
gac ccc ctg ccg cac gag gag gag ccc tct gaa gtg cca cag ctg cgc	5302		
Asp Pro Leu Pro His Glu Glu Glu Pro Ser Glu Val Pro Gln Leu Arg			
1720	1725	1730	
cag ccc tac gct cct ccc cgg ccc ggc gcc cgc ccc aca cac tgg gcc	5350		
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Pro Gly Ala Arg Pro Thr His Trp Ala			
1735	1740	1745	
aca gag gag cca gtg gtg cct gtg gag cca atg gag tcc atg ctg agg	5398		

Thr Glu Glu Pro Val Val Pro Val Glu Pro Met Glu Ser Met Leu Arg

1750

1755

1760

ccc ttc aac ctg gtc atc ccc ttc gcg gtg cag aaa ggg gag ctc aca 5446

Pro Phe Asn Leu Val Ile Pro Phe Ala Val Gln Lys Gly Glu Leu Thr

1765

1770

1775

gga gag gtg cgg atg ccc tcg ggg aag acg gca cgg ccc aac atc acc 5494

Gly Glu Val Arg Met Pro Ser Gly Lys Thr Ala Arg Pro Asn Ile Thr

1780

1785

1790

1795

gac aac aag gac ggc acc atc acg gtg agg tat gca ccc act gag aaa 5542

Asp Asn Lys Asp Gly Thr Ile Thr Val Arg Tyr Ala Pro Thr Glu Lys

1800

1805

1810

ggc ctg cac cag atg ggg atc aag tat gac ggc aac cac atc cct ggg 5590

Gly Leu His Gln Met Gly Ile Lys Tyr Asp Gly Asn His Ile Pro Gly

1815

1820

1825

agc ccc tta cag ttc tat gtg gat gcc atc aac agc cgc cat gtc agt 5638

Ser Pro Leu Gln Phe Tyr Val Asp Ala Ile Asn Ser Arg His Val Ser

1830

1835

1840

gcc tat ggg cca ggc ctg agc cat ggc atg gtc aac aag cca gcc acc 5686

Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Ser His Gly Met Val Asn Lys Pro Ala Thr

1845

1850

1855

ttc act att gtc acc aaa gat gct gga gaa ggg ggt ctg tca ctg gcc 5734

Phe Thr Ile Val Thr Lys Asp Ala Gly Glu Gly Gly Leu Ser Leu Ala

1860

1865

1870

1875

gtg gag ggc cca tcc aag gca gag atc acc tgt aag gac aac aag gat 5782

Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile Thr Cys Lys Asp Asn Lys Asp

1880

1885

1890

ggc acc tgc acc gtg tcc tat ctg ccg act gcg cct gga gac tac agc 5830

Gly Thr Cys Thr Val Ser Tyr Leu Pro Thr Ala Pro Gly Asp Tyr Ser
 1895 1900 1905
 atc atc gtg cgc ttc gat gac aag cac atc ccg ggg agc ccc ttc aca 5878
 Ile Ile Val Arg Phe Asp Asp Lys His Ile Pro Gly Ser Pro Phe Thr
 1910 1915 1920
 gcc aag atc aca ggt gat gac tcc atg agg acc tca cag ctg aat gtg 5926
 Ala Lys Ile Thr Gly Asp Asp Ser Met Arg Thr Ser Gln Leu Asn Val
 1925 1930 1935
 ggc acc tcc acg gac gtg tca ctg aag atc acc gag agt gat ctg agc 5974
 Gly Thr Ser Thr Asp Val Ser Leu Lys Ile Thr Glu Ser Asp Leu Ser
 1940 1945 1950 1955
 cag ctg acc gcc agc atc cgt gcc ccc tcg ggc aac gag gag ccc tgc 6022
 Gln Leu Thr Ala Ser Ile Arg Ala Pro Ser Gly Asn Glu Glu Pro Cys
 1960 1965 1970
 ctg ctg aag cgc ctg ccc aac cgg cac att ggg atc tcc ttc acc ccc 6070
 Leu Leu Lys Arg Leu Pro Asn Arg His Ile Gly Ile Ser Phe Thr Pro
 1975 1980 1985
 aag gag gtc ggg gag cac gtg gtg agc gtg cgc aag agt ggc aag cat 6118
 Lys Glu Val Gly Glu His Val Val Ser Val Arg Lys Ser Gly Lys His
 1990 1995 2000
 gtc acc aac agc ccc ttc aag atc ctg gtg ggg cca tct gag atc ggc 6166
 Val Thr Asn Ser Pro Phe Lys Ile Leu Val Gly Pro Ser Glu Ile Gly
 2005 2010 2015
 gac gcc agc aag gtg cgg gtc tgg ggc aag ggg ctt tcc gag gga cac 6214
 Asp Ala Ser Lys Val Arg Val Trp Gly Lys Gly Leu Ser Glu Gly His
 2020 2025 2030 2035

aca ttc cag gtg gca gag ttc atc gtg gac act cgc aat gca ggt tat 6262
 Thr Phe Gln Val Ala Glu Phe Ile Val Asp Thr Arg Asn Ala Gly Tyr
 2040 2045 2050
 ggg ggc ttg ggg ctg agt att gaa ggc cca agc aag gtg gac atc aac 6310
 Gly Gly Leu Gly Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser Lys Val Asp Ile Asn
 2055 2060 2065
 tgt gag gac atg gag gac ggg aca tgc aaa glc acc tac tgc ccc acc 6358
 Cys Glu Asp Met Glu Asp Gly Thr Cys Lys Val Thr Tyr Cys Pro Thr
 2070 2075 2080
 gag ccc ggc acc tac atc atc aac atc aag ttt gct gac aag cac gtg 6406
 Glu Pro Gly Thr Tyr Ile Ile Asn Ile Lys Phe Ala Asp Lys His Val
 2085 2090 2095
 cct gga agc ccc ttc act gtg aag gtg acc ggc gag ggc cgc atg aag 6454
 Pro Gly Ser Pro Phe Thr Val Lys Val Thr Gly Glu Gly Arg Met Lys
 2100 2105 2110 2115
 gag agc atc acc cgg cgg aga cag gca cct tcc atc gcc acc atc ggc 6502
 Glu Ser Ile Thr Arg Arg Arg Gln Ala Pro Ser Ile Ala Thr Ile Gly
 2120 2125 2130
 agc acc tgt gac ctc aac ctc aag atc cca gga aac tgg ttc cag atg 6550
 Ser Thr Cys Asp Leu Asn Leu Lys Ile Pro Gly Asn Trp Phe Gln Met
 2135 2140 2145
 gtg tct gcc cag gag cgc ctg aca cgc acc ttc aca cgc agc agc cac 6598
 Val Ser Ala Gln Glu Arg Leu Thr Arg Thr Phe Thr Arg Ser Ser His
 2150 2155 2160
 acc tac acc cgc acg gag cgc acg gag atc agc aag acg cgg ggc ggg 6646
 Thr Tyr Thr Arg Thr Glu Arg Thr Glu Ile Ser Lys Thr Arg Gly Gly
 2165 2170 2175

gag aca aag ccc gag gtg cgg gtg gag gag tcc acc cag gtc ggc ggg 6694
 Glu Thr Lys Pro Glu Val Arg Val Glu Glu Ser Thr Gln Val Gly Gly
 2180 2185 2190 2195
 gac ccc ttc cct gct gtg ttt ggg gac ttc ctg ggc cgg gag cgc ctg 6742
 Asp Pro Phe Pro Ala Val Phe Gly Asp Phe Leu Gly Arg Glu Arg Leu
 2200 2205 2210
 gga tcc ttc ggc agc atc acc cgg cag cag gag ggt gag gcc agc tct 6790
 Gly Ser Phe Gly Ser Ile Thr Arg Gln Gln Glu Gly Glu Ala Ser Ser
 2215 2220 2225
 cag gac atg act gca cag gtg acc agc cca tcg ggc aag gtg gaa gcc 6838
 Gln Asp Met Thr Ala Gln Val Thr Ser Pro Ser Gly Lys Val Glu Ala
 2230 2235 2240
 gca gag atc gtc gag ggc gag gac agc gcc tac agc gtc cgc ttt gtg 6886
 Ala Glu Ile Val Glu Gly Glu Asp Ser Ala Tyr Ser Val Arg Phe Val
 2245 2250 2255
 ccc cag gaa atg ggg ccc cat acg gtc gct gtc aag tac cgt ggc cag 6934
 Pro Gln Glu Met Gly Pro His Thr Val Ala Val Lys Tyr Arg Gly Gln
 2260 2265 2270 2275
 cac gtg ccc ggc agc ccc ttt cag ttc act gtg ggg ccg ctg ggt gaa 6982
 His Val Pro Gly Ser Pro Phe Gln Phe Thr Val Gly Pro Leu Gly Glu
 2280 2285 2290
 ggt ggt gcc cac aag gtg cgg gcc gga cga gca ggg ctg gag cga ggt 7030
 Gly Gly Ala His Lys Val Arg Ala Gly Arg Ala Gly Leu Glu Arg Gly
 2295 2300 2305
 gtg gcc ggc gtg cca gcc gag ttc agc atc tgg acc cgg gag gct ggc 7078
 Val Ala Gly Val Pro Ala Glu Phe Ser Ile Trp Thr Arg Glu Ala Gly

2310	2315	2320	
gct ggg ggc ctg tcc att gct gtg gag ggt cct agc aaa gcg gag att			7126
Ala Gly Gly Leu Ser Ile Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile			
2325	2330	2335	
gca ttt gag gat cgc aaa gat ggc tcc tgc ggc gtc tcc tat gtc gtc			7174
Ala Phe Glu Asp Arg Lys Asp Gly Ser Cys Gly Val Ser Tyr Val Val			
2340	2345	2350	2355
cag gaa cca ggt gac tat gag gtc tcc atc aag ttc aat gat gag cac			7222
Gln Glu Pro Gly Asp Tyr Glu Val Ser Ile Lys Phe Asn Asp Glu His			
2360	2365	2370	
atc cca gac agc ccc ttt gtg gtg cct gtg gcc tcc ctc tgc gat gac			7270
Ile Pro Asp Ser Pro Phe Val Val Pro Val Ala Ser Leu Ser Asp Asp			
2375	2380	2385	
gct cgc cgt ctc act gtc acc agc ctc cag gag acg ggg ctc aag gtg			7318
Ala Arg Arg Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Glu Thr Gly Leu Lys Val			
2390	2395	2400	
aac cag cca gcg tcc ttt gcc gtg cag ctg aac ggt gcc cgg ggc gtg			7366
Asn Gln Pro Ala Ser Phe Ala Val Gln Leu Asn Gly Ala Arg Gly Val			
2405	2410	2415	
att gat gcc cgg gtg cac aca ccc tgc ggg gct gtg gag gag tgc tac			7414
Ile Asp Ala Arg Val His Thr Pro Ser Gly Ala Val Glu Glu Cys Tyr			
2420	2425	2430	2435
gtc tct gag ctg gac agt gac aag cac acc atc cgc ttc atc ccc cac			7462
Val Ser Glu Leu Asp Ser Asp Lys His Thr Ile Arg Phe Ile Pro His			
2440	2445	2450	
gag aat ggc gtc cac tcc atc gat gtc aag ttc aac ggt gcc cac atc			7510
Glu Asn Gly Val His Ser Ile Asp Val Lys Phe Asn Gly Ala His Ile			

2455	2460	2465	
cct gga agt ccc ttc aag atc cgc gtt ggg gag cag agc cag gct ggg			7558
Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ile Arg Val Gly Glu Gln Ser Gln Ala Gly			
2470	2475	2480	
gac cca ggc ttg gtg tca gcc tac ggt cct ggg ctc gag gga ggc act			7606
Asp Pro Gly Leu Val Ser Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Thr			
2485	2490	2495	
acc ggt gtg tca tca gag ttc atc gtg aac acc ctg aat gcc ggc tgc			7654
Thr Gly Val Ser Ser Glu Phe Ile Val Asn Thr Leu Asn Ala Gly Ser			
2500	2505	2510	2515
ggg gcc ttg tct gtc acc att gat ggc ccc tcc aag gtg cag ctg gac			7702
Gly Ala Leu Ser Val Thr Ile Asp Gly Pro Ser Lys Val Gln Leu Asp			
2520	2525	2530	
tgt cgg gag tgt cct gag ggc cat gtg gtc act tat act ccc atg gcc			7750
Cys Arg Glu Cys Pro Glu Gly His Val Val Thr Tyr Thr Pro Met Ala			
2535	2540	2545	
cct ggc aac tac ctc att gcc atc aag tac ggt ggc ccc cag cac atc			7798
Pro Gly Asn Tyr Leu Ile Ala Ile Lys Tyr Gly Gly Pro Gln His Ile			
2550	2555	2560	
gtg ggc agc ccc ttc aag gcc aag gtc act ggt ccg agg ctg tcc gga			7846
Val Gly Ser Pro Phe Lys Ala Lys Val Thr Gly Pro Arg Leu Ser Gly			
2565	2570	2575	
ggc cac agc ctt cac gaa aca tcc acg gtt ctg gtg gag act gtg acc			7894
Gly His Ser Leu His Glu Thr Ser Thr Val Leu Val Glu Thr Val Thr			
2580	2585	2590	2595
aag tcc tcc tca agc cgg ggc tcc agc tac agc tcc atc ccc aag ttc			7942

Lys Ser Ser Ser Ser Arg Gly Ser Ser Tyr Ser Ser Ile Pro Lys Phe

2600

2605

2610

tcc tca gat gcc agc aag gtg gtg act cgg ggc cct ggg ctg tcc cag 7990

Ser Ser Asp Ala Ser Lys Val Val Thr Arg Gly Pro Gly Leu Ser Gln

2615

2620

2625

gcc ttc gtg ggc cag aag aac tcc ttc acc gtg gac tgc agc aaa gca 8038

Ala Phe Val Gly Gln Lys Asn Ser Phe Thr Val Asp Cys Ser Lys Ala

2630

2635

2640

ggc acc aac atg atg atg gtg ggc gtg cac ggc ccc aag acc ccc tgt 8086

Gly Thr Asn Met Met Met Val Gly Val His Gly Pro Lys Thr Pro Cys

2645

2650

2655

gag gag gtg tac gtg aag cac atg ggg aac cgg gtg tac aat gtc acc 8134

Glu Glu Val Tyr Val Lys His Met Gly Asn Arg Val Tyr Asn Val Thr

2660

2665

2670

2675

tac act gtc aag gag aaa ggg gac tac atc ctc att gtc aag tgg ggt 8182

Tyr Thr Val Lys Glu Lys Gly Asp Tyr Ile Leu Ile Val Lys Trp Gly

2680

2685

2690

gac gaa agt gtc cct gga agc ccc ttc aaa gtc aag gtc cct 8224

Asp Glu Ser Val Pro Gly Ser Pro Phe Lys Val Lys Val Pro

2695

2700

2705

tgaatcccaa aagtgcctcc ccagcctcag cccccacctc cagccacaca cacattacac 8284

acacacacac acacacacaa atgtgccaca ccagacacg cacagaatca gacactacaa 8344

acacctgcct tgggggtgaa glgaaggccc agcctcccca cccaccgcg cccaggggt 8404

tggaggacct tgtctgtgtc agacagtgtc cctccctgga atgtgacatg aggccgactg 8464

gggccaggct caggggcaga ggctgggaca caaggggctg gcgagggctg cgaggccagg 8524

gaagccctga gtttctggcg gggctgagca glgggggagc attgtgttgt gggltgttgt 8584

glgtgaggtc accctcaaac tgcaccgccc gccagatacc ctcctgaccc cgaggacttg 8644

gctgtgtctc tcgtgtggt acaaccccag agttttaagg acttggaag gaagcacaat 8704
 cagagaagaa aacagcccc aaccagcagg agcggcctgg cacatggacc ggcctgagcg 8764
 atgtgcactc caccaagcc aggtctccag ggggectgat ttctctctca ctgtctcttt 8824
 ttttaaaatg gttgcacggc tcgtcccat ggggggcctt ttctacacac tgcgaggccc 8884
 agctttctag gggacttttg cacatgtcat gcagctcagc tgggagctgc ttaggtggaa 8944
 aactccaaat aaagtgcgcc tgcgcc 8971

<210> 44

<211> 2705

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Pro Ser Thr Glu Lys Asp Leu Ala Glu Asp Ala Pro Trp Lys Lys

1 5 10 15

Ile Gln Gln Asn Thr Phe Thr Arg Trp Cys Asn Glu His Leu Lys Cys

20 25 30

Val Gly Lys Arg Leu Thr Asp Leu Gln Arg Asp Leu Ser Asp Gly Leu

35 40 45

Arg Leu Ile Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys Arg Met Tyr Arg

50 55 60

Lys Phe His Pro Arg Pro Asn Phe Arg Gln Met Lys Leu Glu Asn Val

65 70 75 80

Ser Val Ala Leu Glu Phe Leu Glu Arg Glu His Ile Lys Leu Val Ser

85 90 95

Ile Asp Ser Lys Ala Ile Val Asp Gly Asn Leu Lys Leu Ile Leu Gly

100 105 110

Leu Ile Trp Thr Leu Ile Leu His Tyr Ser Ile Ser Met Pro Met Trp

115	120	125	
Glu Asp Glu Asp Asp Glu Asp Ala Arg Lys Gln Thr Pro Lys Gln Arg			
130	135	140	
Leu Leu Gly Trp Ile Gln Asn Lys Val Pro Gln Leu Pro Ile Thr Asn			
145	150	155	160
Phe Asn Arg Asp Trp Gln Asp Gly Lys Ala Leu Gly Ala Leu Val Asp			
165	170	175	
Asn Cys Ala Pro Gly Leu Cys Pro Asp Trp Glu Ala Trp Asp Pro Asn			
180	185	190	
Gln Pro Val Glu Asn Ser Arg Glu Ala Met Gln Gln Ala Asp Asp Trp			
195	200	205	
Leu Gly Val Pro Gln Val Ile Ala Pro Glu Glu Ile Val Asp Pro Asn			
210	215	220	
Val Asp Glu His Ser Val Met Thr Tyr Leu Ser Gln Phe Pro Lys Ala			
225	230	235	240
Lys Leu Lys Pro Gly Ala Pro Val Arg Ser Lys Gln Leu Asn Pro Lys			
245	250	255	
Lys Ala Ile Ala Tyr Gly Pro Gly Ile Glu Pro Gln Gly Asn Thr Val			
260	265	270	
Leu Gln Pro Ala His Phe Thr Val Gln Thr Val Asp Ala Gly Val Gly			
275	280	285	
Glu Val Leu Val Tyr Ile Glu Asp Pro Glu Gly His Thr Glu Glu Ala			
290	295	300	
Lys Val Val Pro Asn Asn Asp Lys Asp Arg Thr Tyr Ala Val Ser Tyr			
305	310	315	320
Val Pro Lys Val Ala Gly Leu His Lys Val Thr Val Leu Phe Ala Gly			

325	330	335	
Gln Asn Ile Glu Arg Ser Pro Phe Glu Val Asn Val Gly Met Ala Leu			
340	345	350	
Gly Asp Ala Asn Lys Val Ser Ala Arg Gly Pro Gly Leu Glu Pro Val			
355	360	365	
Gly Asn Val Ala Asn Lys Pro Thr Tyr Phe Asp Ile Tyr Thr Ala Gly			
370	375	380	
Ala Gly Thr Gly Asp Val Ala Val Val Ile Val Asp Pro Gln Gly Arg			
385	390	395	400
Arg Asp Thr Val Glu Val Ala Leu Glu Asp Lys Gly Asp Ser Thr Phe			
405	410	415	
Arg Cys Thr Tyr Arg Pro Ala Met Glu Gly Pro His Thr Val His Val			
420	425	430	
Ala Phe Ala Gly Ala Pro Ile Thr Arg Ser Pro Phe Pro Val His Val			
435	440	445	
Ser Glu Ala Cys Asn Pro Asn Ala Cys Arg Ala Ser Gly Arg Gly Leu			
450	455	460	
Gln Pro Lys Gly Val Arg Val Lys Glu Val Ala Asp Phe Lys Val Phe			
465	470	475	480
Thr Lys Gly Ala Gly Ser Gly Glu Leu Lys Val Thr Val Lys Gly Pro			
485	490	495	
Lys Gly Thr Glu Glu Pro Val Lys Val Arg Glu Ala Gly Asp Gly Val			
500	505	510	
Phe Glu Cys Glu Tyr Tyr Pro Val Val Pro Gly Lys Tyr Val Val Thr			
515	520	525	
Ile Thr Trp Gly Gly Tyr Ala Ile Pro Arg Ser Pro Phe Glu Val Gln			
530	535	540	

Val Ser Pro Glu Ala Gly Val Gln Lys Val Arg Ala Trp Gly Pro Gly			
545	550	555	560
Leu Glu Thr Gly Gln Val Gly Lys Ser Ala Asp Phe Val Val Glu Ala			
	565	570	575
Ile Gly Thr Glu Val Gly Thr Leu Gly Phe Ser Ile Glu Gly Pro Ser			
	580	585	590
Gln Ala Lys Ile Glu Cys Asp Asp Lys Gly Asp Gly Ser Cys Asp Val			
	595	600	605
Arg Tyr Trp Pro Thr Glu Pro Gly Glu Tyr Ala Val His Val Ile Cys			
	610	615	620
Asp Asp Glu Asp Ile Arg Asp Ser Pro Phe Ile Ala His Ile Leu Pro			
625	630	635	640
Ala Pro Pro Asp Cys Phe Pro Asp Lys Val Lys Ala Phe Gly Pro Gly			
	645	650	655
Leu Glu Pro Thr Gly Cys Ile Val Asp Lys Pro Ala Glu Phe Thr Ile			
	660	665	670
Asp Ala Arg Ala Ala Gly Lys Gly Asp Leu Lys Leu Tyr Ala Gln Asp			
	675	680	685
Ala Asp Gly Cys Pro Ile Asp Ile Lys Val Ile Pro Asn Gly Asn Gly			
	690	695	700
Thr Phe Arg Cys Ser Tyr Val Pro Thr Lys Pro Ile Lys His Thr Ile			
705	710	715	720
Ile Ile Ser Trp Gly Gly Val Asn Val Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val			
	725	730	735
Asn Val Gly Glu Gly Ser His Pro Glu Arg Val Lys Val Tyr Gly Pro			
	740	745	750

Gly Val Glu Lys Thr Gly Leu Lys Ala Asn Glu Pro Thr Tyr Phe Thr
 755 760 765
 Val Asp Cys Ser Glu Ala Gly Gln Gly Asp Val Ser Ile Gly Ile Lys
 770 775 780
 Cys Ala Pro Gly Val Val Gly Pro Ala Glu Ala Asp Ile Asp Phe Asp
 785 790 795 800
 Ile Ile Lys Asn Asp Asn Asp Thr Phe Thr Val Lys Tyr Thr Pro Pro
 805 810 815
 Gly Ala Gly Arg Tyr Thr Ile Met Val Leu Phe Ala Asn Gln Glu Ile
 820 825 830
 Pro Ala Ser Pro Phe His Ile Lys Val Asp Pro Ser His Asp Ala Ser
 835 840 845
 Lys Val Lys Ala Glu Gly Pro Gly Leu Asn Arg Thr Gly Val Glu Val
 850 855 860
 Gly Lys Pro Thr His Phe Thr Val Leu Thr Lys Gly Ala Gly Lys Ala
 865 870 875 880
 Lys Leu Asp Val Gln Phe Ala Gly Thr Ala Lys Gly Glu Val Val Arg
 885 890 895
 Asp Phe Glu Ile Ile Asp Asn His Asp Tyr Ser Tyr Thr Val Lys Tyr
 900 905 910
 Thr Ala Val Gln Gln Gly Asn Met Ala Val Thr Val Thr Tyr Gly Gly
 915 920 925
 Asp Pro Val Pro Lys Ser Pro Phe Val Val Asn Val Ala Pro Pro Leu
 930 935 940
 Asp Leu Ser Lys Ile Lys Val Gln Gly Leu Asn Ser Lys Val Ala Val
 945 950 955 960
 Gly Gln Glu Gln Ala Phe Ser Val Asn Thr Arg Gly Ala Gly Gly Gln

965	970	975	
Gly Gln Leu Asp Val Arg Met Thr Ser Pro Ser Arg Arg Pro Ile Pro			
980	985	990	
Cys Lys Leu Glu Pro Gly Gly Gly Ala Glu Ala Gln Ala Val Arg Tyr			
995	1000	1005	
Met Pro Pro Glu Glu Gly Pro Tyr Lys Val Asp Ile Thr Tyr Asp Gly			
1010	1015	1020	
His Pro Val Pro Gly Ser Pro Phe Ala Val Glu Gly Val Leu Pro Pro			
1025	1030	1035	1040
Asp Pro Ser Lys Val Cys Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Lys Gly Gly Leu			
1045	1050	1055	
Val Gly Thr Pro Ala Pro Phe Ser Ile Asp Thr Lys Gly Ala Gly Thr			
1060	1065	1070	
Gly Gly Leu Gly Leu Thr Val Glu Gly Pro Cys Glu Ala Lys Ile Glu			
1075	1080	1085	
Cys Gln Asp Asn Gly Asp Gly Ser Cys Ala Val Ser Tyr Leu Pro Thr			
1090	1095	1100	
Glu Pro Gly Glu Tyr Thr Ile Asn Ile Leu Phe Ala Glu Ala His Ile			
1105	1110	1115	1120
Pro Gly Ser Pro Phe Lys Ala Thr Ile Arg Pro Val Phe Asp Pro Ser			
1125	1130	1135	
Lys Val Arg Ala Ser Gly Pro Gly Leu Glu Arg Gly Lys Val Gly Glu			
1140	1145	1150	
Ala Ala Thr Phe Thr Val Asp Cys Ser Glu Ala Gly Glu Ala Glu Leu			
1155	1160	1165	
Thr Ile Glu Ile Leu Ser Asp Ala Gly Val Lys Ala Glu Val Leu Ile			

1170	1175	1180	
His Asn Asn Ala Asp Gly Thr Tyr His Ile Thr Tyr Ser Pro Ala Phe			
1185	1190	1195	1200
Pro Gly Thr Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly His Pro Val Pro			
1205	1210	1215	
Lys Phe Pro Thr Arg Val His Val Gln Pro Ala Val Asp Thr Ser Gly			
1220	1225	1230	
Val Lys Val Ser Gly Pro Gly Val Glu Pro His Gly Val Leu Arg Glu			
1235	1240	1245	
Val Thr Thr Glu Phe Thr Val Asp Ala Arg Ser Leu Thr Ala Thr Gly			
1250	1255	1260	
Gly Asn His Val Thr Ala Arg Val Leu Asn Pro Ser Gly Ala Lys Thr			
1265	1270	1275	1280
Asp Thr Tyr Val Thr Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Arg Val Gln Tyr			
1285	1290	1295	
Thr Ala Tyr Glu Glu Gly Val His Leu Val Glu Val Leu Tyr Asp Glu			
1300	1305	1310	
Val Ala Val Pro Lys Ser Pro Phe Arg Val Gly Val Thr Glu Gly Cys			
1315	1320	1325	
Asp Pro Thr Arg Val Arg Ala Phe Gly Pro Gly Leu Glu Gly Gly Leu			
1330	1335	1340	
Val Asn Lys Ala Asn Arg Phe Thr Val Glu Thr Arg Gly Ala Gly Thr			
1345	1350	1355	1360
Gly Gly Leu Gly Leu Ala Ile Glu Gly Pro Ser Glu Ala Lys Met Ser			
1365	1370	1375	
Cys Lys Asp Asn Lys Asp Gly Ser Cys Thr Val Glu Tyr Ile Pro Phe			
1380	1385	1390	

Thr Pro Gly Asp Tyr Asp Val Asn Ile Thr Phe Gly Gly Arg Pro Ile

1395

1400

1405

Pro Gly Ser Pro Phe Arg Val Pro Val Lys Asp Val Val Asp Pro Gly

1410

1415

1420

Lys Val Lys Cys Ser Gly Pro Gly Leu Gly Ala Gly Val Arg Ala Arg

1425

1430

1435

1440

Val Pro Gln Thr Phe Thr Val Asp Cys Ser Gln Ala Gly Arg Ala Pro

1445

1450

1455

Leu Gln Val Ala Val Leu Gly Pro Thr Gly Val Ala Glu Pro Val Glu

1460

1465

1470

Val Arg Asp Asn Gly Asp Gly Thr His Thr Val His Tyr Thr Pro Ala

1475

1480

1485

Thr Asp Gly Pro Tyr Thr Val Ala Val Lys Tyr Ala Asp Gln Glu Val

1490

1495

1500

Pro Arg Ser Pro Phe Lys Ile Lys Val Leu Pro Ala His Asp Ala Ser

1505

1510

1515

1520

Lys Val Arg Ala Ser Gly Pro Gly Leu Asn Ala Ser Gly Ile Pro Ala

1525

1530

1535

Ser Leu Pro Val Glu Phe Thr Ile Asp Ala Arg Asp Ala Gly Glu Gly

1540

1545

1550

Leu Leu Thr Val Gln Ile Leu Gly Pro Glu Gly Lys Pro Lys Lys Ala

1555

1560

1565

Asn Ile Arg Asp Asn Gly Asp Gly Thr Tyr Ala Val Ser Tyr Leu Pro

1570

1575

1580

Asp Met Ser Gly Arg Tyr Thr Ile Thr Ile Lys Tyr Gly Gly Asp Glu

1585

1590

1595

1600

Ile Pro Tyr Ser Pro Phe Arg Ile His Ala Leu Pro Thr Gly Asp Ala
 1605 1610 1615
 Ser Lys Cys Leu Val Thr Val Ser Ile Gly Gly His Gly Leu Gly Ala
 1620 1625 1630
 Cys Leu Gly Pro Arg Ile Gln Ile Gly Gln Glu Thr Val Ile Thr Val
 1635 1640 1645
 Asp Ala Lys Ala Ala Gly Glu Gly Lys Val Thr Cys Thr Val Ser Thr
 1650 1655 1660
 Pro Asp Gly Ala Glu Leu Asp Val Asp Val Val Glu Asn His Asp Gly
 1665 1670 1675 1680
 Thr Phe Asp Ile Tyr Tyr Thr Ala Pro Glu Pro Gly Lys Tyr Val Ile
 1685 1690 1695
 Thr Ile Arg Phe Gly Gly Glu His Ile Pro Asn Ser Pro Phe His Val
 1700 1705 1710
 Leu Ala Cys Asp Pro Leu Pro His Glu Glu Glu Pro Ser Glu Val Pro
 1715 1720 1725
 Gln Leu Arg Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Pro Gly Ala Arg Pro Thr
 1730 1735 1740
 His Trp Ala Thr Glu Glu Pro Val Val Pro Val Glu Pro Met Glu Ser
 1745 1750 1755 1760
 Met Leu Arg Pro Phe Asn Leu Val Ile Pro Phe Ala Val Gln Lys Gly
 1765 1770 1775
 Glu Leu Thr Gly Glu Val Arg Met Pro Ser Gly Lys Thr Ala Arg Pro
 1780 1785 1790
 Asn Ile Thr Asp Asn Lys Asp Gly Thr Ile Thr Val Arg Tyr Ala Pro
 1795 1800 1805
 Thr Glu Lys Gly Leu His Gln Met Gly Ile Lys Tyr Asp Gly Asn His

1810	1815	1820	
Ile Pro Gly Ser Pro Leu Gln Phe Tyr Val Asp Ala Ile Asn Ser Arg			
1825	1830	1835	1840
His Val Ser Ala Tyr Gly Pro Gly Leu Ser His Gly Met Val Asn Lys			
	1845	1850	1855
Pro Ala Thr Phe Thr Ile Val Thr Lys Asp Ala Gly Glu Gly Gly Leu			
	1860	1865	1870
Ser Leu Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ile Thr Cys Lys Asp			
	1875	1880	1885
Asn Lys Asp Gly Thr Cys Thr Val Ser Tyr Leu Pro Thr Ala Pro Gly			
	1890	1895	1900
Asp Tyr Ser Ile Ile Val Arg Phe Asp Asp Lys His Ile Pro Gly Ser			
1905	1910	1915	1920
Pro Phe Thr Ala Lys Ile Thr Gly Asp Asp Ser Met Arg Thr Ser Gln			
	1925	1930	1935
Leu Asn Val Gly Thr Ser Thr Asp Val Ser Leu Lys Ile Thr Glu Ser			
	1940	1945	1950
Asp Leu Ser Gln Leu Thr Ala Ser Ile Arg Ala Pro Ser Gly Asn Glu			
	1955	1960	1965
Glu Pro Cys Leu Leu Lys Arg Leu Pro Asn Arg His Ile Gly Ile Ser			
	1970	1975	1980
Phe Thr Pro Lys Glu Val Gly Glu His Val Val Ser Val Arg Lys Ser			
1985	1990	1995	2000
Gly Lys His Val Thr Asn Ser Pro Phe Lys Ile Leu Val Gly Pro Ser			
	2005	2010	2015
Glu Ile Gly Asp Ala Ser Lys Val Arg Val Trp Gly Lys Gly Leu Ser			

2020	2025	2030	
Glu Gly His Thr Phe Gln Val Ala Glu Phe Ile Val Asp Thr Arg Asn			
2035	2040	2045	
Ala Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Leu Ser Ile Glu Gly Pro Ser Lys Val			
2050	2055	2060	
Asp Ile Asn Cys Glu Asp Met Glu Asp Gly Thr Cys Lys Val Thr Tyr			
2065	2070	2075	2080
Cys Pro Thr Glu Pro Gly Thr Tyr Ile Ile Asn Ile Lys Phe Ala Asp			
2085	2090	2095	
Lys His Val Pro Gly Ser Pro Phe Thr Val Lys Val Thr Gly Glu Gly			
2100	2105	2110	
Arg Met Lys Glu Ser Ile Thr Arg Arg Arg Gln Ala Pro Ser Ile Ala			
2115	2120	2125	
Thr Ile Gly Ser Thr Cys Asp Leu Asn Leu Lys Ile Pro Gly Asn Trp			
2130	2135	2140	
Phe Gln Met Val Ser Ala Gln Glu Arg Leu Thr Arg Thr Phe Thr Arg			
2145	2150	2155	2160
Ser Ser His Thr Tyr Thr Arg Thr Glu Arg Thr Glu Ile Ser Lys Thr			
2165	2170	2175	
Arg Gly Gly Glu Thr Lys Pro Glu Val Arg Val Glu Glu Ser Thr Gln			
2180	2185	2190	
Val Gly Gly Asp Pro Phe Pro Ala Val Phe Gly Asp Phe Leu Gly Arg			
2195	2200	2205	
Glu Arg Leu Gly Ser Phe Gly Ser Ile Thr Arg Gln Gln Glu Gly Glu			
2210	2215	2220	
Ala Ser Ser Gln Asp Met Thr Ala Gln Val Thr Ser Pro Ser Gly Lys			
2225	2230	2235	2240

Val Glu Ala Ala Glu Ile Val Glu Gly Glu Asp Ser Ala Tyr Ser Val

2245

2250

2255

Arg Phe Val Pro Gln Glu Met Gly Pro His Thr Val Ala Val Lys Tyr

2260

2265

2270

Arg Gly Gln His Val Pro Gly Ser Pro Phe Gln Phe Thr Val Gly Pro

2275

2280

2285

Leu Gly Glu Gly Gly Ala His Lys Val Arg Ala Gly Arg Ala Gly Leu

2290

2295

2300

Glu Arg Gly Val Ala Gly Val Pro Ala Glu Phe Ser Ile Trp Thr Arg

2305

2310

2315

2320

Glu Ala Gly Ala Gly Gly Leu Ser Ile Ala Val Glu Gly Pro Ser Lys

2325

2330

2335

Ala Glu Ile Ala Phe Glu Asp Arg Lys Asp Gly Ser Cys Gly Val Ser

2340

2345

2350

Tyr Val Val Gln Glu Pro Gly Asp Tyr Glu Val Ser Ile Lys Phe Asn

2355

2360

2365

Asp Glu His Ile Pro Asp Ser Pro Phe Val Val Pro Val Ala Ser Leu

2370

2375

2380

Ser Asp Asp Ala Arg Arg Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Glu Thr Gly

2385

2390

2395

2400

Leu Lys Val Asn Gln Pro Ala Ser Phe Ala Val Gln Leu Asn Gly Ala

2405

2410

2415

Arg Gly Val Ile Asp Ala Arg Val His Thr Pro Ser Gly Ala Val Glu

2420

2425

2430

Glu Cys Tyr Val Ser Glu Leu Asp Ser Asp Lys His Thr Ile Arg Phe

2435

2440

2445